世界经典医  学名著译丛

世界标准内科学教科书

西氏内科学

CECIL
TEXTBOOK OF MEDICINE

■ 原　著 [美] Lee Goldman, Dennis Ausiello

■ 总主译 王贤才

第 22 版（下）

世界图书出版公司

策　　划 / 张栓才

责任编辑 / 王梦华　任卫军

封面设计 / Look.Book飞洋设计机构

世界标准内科学教科书

西氏内科学

CECIL TEXTBOOK OF MEDICINE

第22版


ISBN 978-7-5062-7558-3
9 787506 275583 >

定价：1980.00元（全3册）

本书译自原版Cecil Textbook of Medicine.22/E.并由Elsevier授权出版



世 界 标 准 内 科 学 教 科 书

西氏内科学

Cecil Textbook of Medicine

第22版

主　编　[美] Lee Goldman
Dennis Ausiello
总主译　王贤才



世界图书出版公司
西安　北京　广州　上海

图书在版编目(CIP)数据

西氏内科学:第22版/(美)古德曼(Goldman L.)主编;王贤才译.—西安:世界图书出版西安公司,2009.1
书名原文:Cecil Textbook of Medicine
ISBN 978-7-5062-7558-3

Ⅰ.西… Ⅱ.①古… ②王… Ⅲ.内科学 Ⅳ.R5

中国版本图书馆CIP数据核字(2008)第190018号

版权贸易合同登记号 25-2008-078

西氏内科学(第22版)

原　　著	[美]Lee Goldman,Dennis Ausiello
总 主 译	王贤才
策　　划	张栓才
责任编辑	王梦华　任卫军
出版发行	世界图书出版西安公司
地　　址	西安市北大街85号
邮　　编	710003
电　　话	029-87214941　87233647(市场营销部)
传　　真	029-87279675
经　　销	全国各地新华书店
印　　刷	万裕文化产业有限公司
开　　本	889×1194　1/16
印　　张	249.5
字　　数	8150千字
版　　次	2009年1月第22版
印　　次	2009年1月第1次印刷
书　　号	ISBN　978-7-5062-7558-3
定　　价	1980.00元(全3册)



图 477-9 节肢动物叮蜇所致炎症后色素增多(“耶鲁皮肤科住院医师幻灯片集”惠允引用)。



图 477-12 美国黑人男子的瘢痕疙瘩性痤疮(Kalman Watsky,DM惠赠)。



图 477-10 黄褐斑病人颊部色素增多斑。





图 477-4 面部丹毒和境界明显的潮红斑块（"耶鲁皮肤科住院医师幻灯片集"惠允引用）。



图 477-7 白癜风病人手的明显白斑



图 477-5 播散性淋球菌感染，肢端紫红基础上有一脓疱（"耶鲁皮肤科住院医师幻灯片集"惠允引用）。



图 477-6 脑膜炎球菌血症时的紫癜和坏死性栓塞损害（"耶鲁皮肤科住院医师幻灯片集"惠允引用）。



图 477-8 特发性点状黑色素减少，皮肤可见境界分明的小斑。

西氏内科学

第22版

下

下 册 目 录

卷 XXII 风湿病

第 273 章 风湿病总论 (2475)
- 解剖 (2475)
- 病理生理 (2476)
- 检查 (2476)
- 诊断 (2477)
- 治疗 (2479)

第 274 章 风湿病的诊断试验 (2480)
- 关节穿刺和关节液分析 (2480)
- 关节镜检查 (2581)
- 实验室检查 (2481)
- 诊断性影像检查 (2484)

第 275 章 结缔组织的结构和功能 (2486)
- 结缔组织的蛋白和高分子物 (2486)
- 结缔组织特化结构 (2490)
- 与衰老有关的结缔组织改变 (2491)
- 结缔组织降解 (2491)

第 276 章 结缔组织的遗传性疾病 (2493)
- 黏多糖病 (2493)
- MAREAN 综合征 (2495)
- EHLERS-DANLOS 综合征 (2496)
- 成骨不全综合征 (2498)
- 弹性假黄瘤 (2499)
- 今后展望 (2500)

第 277 章 黏液囊炎、腱炎及其他关节周围病变 (2502)
- 肩 (2502)
- 肘 (2503)
- 腕和手 (2504)
- 髋 (2504)
- 膝 (2505)
- 踝 (2505)
- 足 (2505)
- 影像检查 (2505)
- 治疗 (2506)

第 278 章 类风湿性关节炎 (2507)
- 定义 (2507)
- 流行病学 (2507)
- 遗传学 (2507)
- 病因、发病机制和病理 (2508)
- 诊断 (2510)
- 鉴别诊断 (2511)
- 临床表现 (2512)
- 实验室检查 (2516)
- 病程和预后 (2516)
- 治疗 (2516)
- 今后展望 (2519)

第 279 章 脊柱关节病 (2521)
- HLA-B27 (2522)
- 强直性脊柱炎 (2523)
- 反应性关节炎 (2525)
- 银屑病性关节炎 (2526)
- 肠病性关节炎 (2527)
- 未归类脊柱关节病 (2528)
- 治疗 (2528)

第 280 章 系统性红斑狼疮 (2531)
- 流行病学 (2531)
- 病因 (2531)
- 发病机制 (2533)
- 病理 (2534)
- 临床表现 (2535)
- 鉴别诊断 (2540)
- 治疗 (2541)
- 预后 (2543)
- 今后展望 (2543)

第 281 章 硬皮病(系统性硬化) (2545)
- 定义 (2545)
- 病因 (2545)
- 发生率和患病率 (2546)
- 自然病史 (2546)
- 发病机制 (2547)
- 临床表现 (2548)
- 诊断和鉴别诊断 (2552)
- 治疗 (2553)
- 预后 (2553)

今后展望 (2553)
第 282 章 SJÖGREN 综合征 (2555)
流行病学 (2555)
诊断标准 (2555)
临床表现 (2556)
实验室检查 (2557)
病因 (2557)
治疗 (2557)
今后展望 (2558)
第 283 章 多肌炎和皮肌炎 (2560)
定义 (2560)
流行病学 (2560)
发病机制 (2560)
临床表现 (2562)
诊断 (2563)
治疗 (2564)
预后 (2564)
今后展望 (2564)
第 284 章 系统性血管炎 (2566)
定义 (2566)
流行病学 (2567)
病理 (2567)
病理生理 (2568)
临床表现 (2569)
鉴别诊断 (2576)
治疗 (2577)
预后 (2577)
今后展望 (2577)
第 285 章 风湿性多肌痛和颞动脉炎 (2579)
定义 (2579)
流行病学 (2579)
病理生理 (2579)
临床表现 (2580)
诊断 (2580)
鉴别诊断 (2581)
治疗 (2581)
今后展望 (2582)
第 286 章 感染性关节炎 (2583)
非淋菌性细菌性关节炎 (2583)
淋菌性关节炎 (2584)
病毒性关节炎 (2585)
其他类型的感染性关节炎 (2586)
今后展望 (2586)
第 287 章 骨关节炎 (2588)
流行病学 (2588)
病理 (2588)
发病机制 (2589)
临床表现 (2589)
诊断 (2591)
治疗 (2592)
今后展望 (2593)
第 288 章 晶体沉积病 (2595)
痛风和高尿酸血症 (2595)
软骨钙化:CPPD 晶体沉积病和关节 HA 晶体沉积 (2602)
草酸晶体沉积和关节病 (2605)
第 289 章 纤维肌痛症 (2606)
定义 (2606)
流行病学 (2606)
病理生理学 (2606)
临床表现 (2606)
诊断 (2607)
预防和治疗 (2608)
预后 (2609)
今后展望 (2609)
第 290 章 淀粉样变性 (2611)
定义 (2611)
发病机制 (2611)
诊断 (2611)
流行病学 (2612)
临床表现 (2613)
治疗 (2614)
今后展望 (2615)
第 291 章 关节炎症候和系统性疾病 (2617)
血色病 (2617)
自身免疫性肝炎 (2617)
原发性胆汁性肝硬化 (2617)
WHIPPLE 病 (2617)
谷胶敏感性肠病 (2618)
胰腺炎－关节炎综合征 (2618)
血友病 (2618)
血红蛋白病 (2619)
低丙种球蛋白血症 (2619)
糖尿病 (2619)
甲状腺病 (2619)
甲状旁腺病 (2620)
肢端肥大症 (2620)
高脂蛋白血症 (2620)
PAGET 病 (2620)
肥大性骨关节病 (2620)

白血病和淋巴瘤 (2620)
癌性多关节炎 (2620)
掌筋膜炎和关节炎综合征 (2621)
多中心性网状组织细胞瘤病 (2621)
结节病 (2621)
复发性多软骨炎 (2621)
囊状纤维变性 (2621)
家族性地中海热 (2622)
色素性绒毛结节性滑膜炎 (2622)
今后展望 (2622)
第 292 章 特发性多灶性纤维硬化 (2623)
流行病学 (2623)
病理生理学 (2623)
临床表现 (2623)
诊断 (2624)
预防和治疗 (2624)
今后展望 (2624)
第 293 章 关节病的手术治疗 (2625)
手术指征 (2625)
手术前检查 (2625)
肥胖 (2626)
疾病相关因素 (2626)
手术选项 (2627)
围手术期并发症 (2630)
今后展望 (2631)

卷 XXIII 传染病

第 294 章 微生物病绪论 (2635)
第 295 章 发 热 (2638)
原因不明性发热 (2638)
发热病人的检查 (2638)
治疗 (2639)
第 296 章 发热机制 (2641)
定义 (2641)
体温调节机制 (2641)
发热启动 (2641)
临床表现 (2641)
感染期间的初发事项 (2642)
解热机制 (2644)
治疗 (2644)
第 297 章 急性期反应 (2646)
急性期改变 (2646)
急性期改变的诱导 (2646)
急性期改变的临床测定 (2648)
急性期反应的治疗 (2648)
第 298 章 免疫缺陷宿主 (2649)
怎样对待免疫缺陷宿主 (2649)
定义 (2650)
免疫缺陷宿主的感染风险 (2650)
宿主防御等级 (2652)
临床表现 (2654)
脾在宿主防止细菌入侵中的作用 (2655)
特异免疫 (2655)
免疫抑制剂及其疗效 (2657)
免疫抑制疗法的原则和影响 (2659)
体液免疫 (2660)
免疫缺损宿主抗微生物治疗原则 (2660)
第 299 章 医院获得性感染的预防和控制 (2663)
定义 (2663)
历史 (2663)
院内感染的重要性 (2664)
院内感染来源和传播 (2665)
抗生素耐药感染 (2665)
尿路感染 (2667)
肺炎 (2667)
手术部位感染 (2667)
血流感染 (2668)
其他院内感染 (2668)
感染控制方案 (2669)
医卫人员的院内感染 (2669)
第 300 章 对旅游者的建议 (2672)
旅行前健康检查 (2672)
免疫处理 (2672)
旅游者腹泻 (2674)
预防疟疾 (2675)
行为调整 (2675)
其他重要事项 (2676)
第 301 章 细菌病绪论 (2678)
第 302 章 抗菌疗法 (2680)
作用机制 (2680)
影响抗菌药选择的因素 (2680)
抗菌药的联合应用 (2686)
抗菌药各论 (2686)
疗程 (2694)
药物不良反应和相互作用 (2694)

抗菌治疗的失败 (2694)
第303章 肺炎球菌性肺炎 (2696)
定义 (2696)
病因和流行病学 (2696)
发病机制 (2697)
临床表现 (2698)
诊断 (2698)
治疗 (2699)
预防 (2702)
第304章 支原体感染 (2705)
背景资料 (2705)
免疫学 (2705)
肺炎支原体 (2705)
临床表现 (2706)
诊断 (2708)
治疗 (2708)
其他支原体和脲原体 (2709)
第305章 革兰阴性需氧杆菌所致肺炎 (2711)
发生机制 (2711)
临床表现 (2711)
诊断 (2712)
治疗 (2713)
预后 (2714)
并发症 (2714)
第306章 吸入性肺炎 (2716)
病因 (2716)
细菌学 (2716)
临床表现 (2716)
诊断 (2717)
治疗 (2718)
第307章 军团菌病 (2719)
定义 (2719)
历史 (2719)
细菌学 (2719)
发病机制 (2719)
流行病学 (2720)
病理 (2720)
临床表现 (2721)
胸部放射线征 (2721)
诊断 (2722)
治疗 (2722)
第308章 链球菌感染 (2724)
链球菌的分类和鉴定 (2724)
A族链球菌感染 (2724)
非A族链球菌感染 (2731)
第309章 风湿热 (2734)
定义 (2734)
病原 (2734)
发病机制 (2734)
流行病学 (2735)
病理 (2735)
临床表现 (2736)
实验室检查 (2738)
病程和预后 (2739)
诊断 (2739)
治疗 (2740)
预防 (2741)
第310章 感染性心内膜炎 (2743)
定义 (2743)
流行病学 (2743)
微生物学 (2744)
特殊情况：医院感染性心内膜炎和人工瓣膜 (2744)
病理生物学 (2745)
临床表现 (2745)
诊断 (2747)
治疗 (2750)
预防 (2753)
预后 (2754)
今后展望 (2754)
第311章 葡萄球菌感染 (2756)
细菌学 (2756)
流行病学 (2757)
免疫和感染发生机制 (2757)
诊断 (2758)
临床表现 (2758)
治疗 (2762)
预防 (2763)
第312章 细菌性脑膜炎 (2764)
病原学和发生率 (2764)
临床背景 (2765)
病理 (2766)
发病机制 (2766)
病理生理 (2766)
临床表现 (2767)
实验室诊断 (2768)
放射线检查 (2770)
诊断 (2770)
并发症 (2771)
复发性脑膜炎 (2771)

预后 (2772)
治疗 (2772)
化学预防 (2777)
第 313 章 脑膜炎球菌感染 (2779)
微生物学和发病机制 (2779)
流行病学 (2780)
临床综合征 (2781)
实验室诊断 (2782)
治疗 (2783)
补体缺乏与脑膜炎球菌性脓毒症 (2784)
其他临床综合征 (2784)
化学预防 (2784)
预防 (2785)
第 314 章 嗜血杆菌感染 (2787)
定义 (2787)
微生物学 (2787)
流感嗜血杆菌所致感染 (2787)
流感杆菌埃及生物群所致感染 (2790)
其他嗜血杆菌所致感染 (2791)
第 315 章 骨髓炎 (2793)
定义 (2793)
病原 (2793)
发生率、患病率和流行病学 (2793)
发病机制 (2793)
临床表现 (2794)
诊断 (2795)
治疗 (2795)
预后 (2795)
第 316 章 百日咳 (2797)
定义 (2797)
流行病学 (2797)
病理生理学 (2797)
临床表现 (2798)
诊断 (2798)
治疗 (2799)
预防 (2799)
第 317 章 白 喉 (2801)
病原 (2801)
流行病学 (2801)
发病机制 (2802)
临床表现 (2802)
诊断 (2802)
治疗 (2803)
预防 (2803)
第 318 章 梭菌性肌坏死及其他梭菌病 (2805)
肌坏死 (2805)
败血梭菌所致自发性非创伤性气性坏疽 (2807)
产气梭菌所致食物中毒 (2808)
坏死性肠炎 (2808)
索氏梭菌感染 (2808)
第三梭菌感染 (2808)
第 319 章 假膜性结肠炎 (2810)
定义 (2810)
病原学 (2810)
发生率和流行病学 (2810)
发病机制 (2810)
临床表现 (2811)
诊断 (2811)
治疗 (2811)
预防 (2812)
第 320 章 肉毒中毒 (2814)
定义 (2814)
病原 (2814)
临床类型 (2814)
吸入性肉毒中毒 (2815)
临床表现 (2815)
诊断 (2815)
治疗 (2816)
预后 (2816)
预防 (2816)
第 321 章 破伤风 (2818)
定义 (2818)
病原 (2818)
流行病学 (2818)
发病机制 (2818)
临床特征 (2818)
诊断 (2819)
治疗 (2819)
预后 (2820)
预防 (2820)
第 322 章 不生成芽孢的厌氧菌所致疾病 (2822)
分类学 (2822)
毒力因子 (2823)
厌氧菌病 (2823)
诊断和治疗原则 (2826)
第 323 章 肠道感染绪论 (2827)
治疗 (2828)
第 324 章 伤 寒 (2829)
定义 (2829)
病原 (2829)

发生率和患病率 (2829)
流行病学 (2829)
发生机制和病理 (2830)
临床表现 (2830)
诊断 (2831)
治疗 (2831)
预后 (2831)
预防 (2832)
第 325 章　伤寒以外的沙门菌感染 (2833)
定义 (2833)
病原 (2833)
流行病学 (2833)
发病机制 (2834)
临床综合征 (2835)
诊断 (2836)
治疗 (2836)
预后 (2837)
预防 (2837)
第 326 章　志贺菌病 (2838)
定义 (2838)
病原 (2838)
发生率和患病率 (2838)
流行病学 (2838)
发病机制和病理 (2839)
临床表现 (2839)
诊断 (2840)
治疗 (2840)
预后 (2840)
预防 (2840)
第 327 章　肠炎弯曲菌 (2842)
病原 (2842)
流行病学 (2842)
发病机制和病理 (2843)
临床表现 (2843)
诊断 (2844)
治疗 (2844)
预后 (2846)
预防 (2846)
第 328 章　霍 乱 (2847)
定义 (2847)
病原 (2847)
流行病学 (2847)
临床表现 (2848)
诊断 (2848)
传播方式 (2848)
霍乱易感性 (2849)
发病机制 (2849)
治疗 (2849)
预防 (2850)
第 329 章　肠道大肠杆菌感染 (2852)
病原 (2852)
流行病学 (2852)
发病机制和病理 (2854)
临床表现 (2854)
诊断 (2855)
治疗 (2855)
预后 (2856)
预防 (2856)
第 330 章　旅游者腹泻 (2858)
病原 (2858)
临床表现 (2858)
传播 (2858)
治疗 (2859)
预防 (2859)
第 331 章　耶尔森菌感染 (2861)
小肠结肠炎耶尔森菌 (2861)
假结核耶尔森菌 (2862)
鼠疫耶尔森菌 (2862)
第 332 章　土拉菌病(兔热病) (2866)
定义 (2866)
流行病学 (2866)
病理生物学 (2867)
临床表现 (2867)
诊断 (2868)
治疗 (2868)
预防 (2868)
预后 (2868)
今后展望 (2868)
第 333 章　炭 疽 (2870)
定义 (2870)
病原 (2870)
发生率和患病率 (2870)
流行病学 (2871)
发病机制 (2872)
临床表现 (2872)
诊断 (2875)
治疗 (2875)
预防 (2876)
第 334 章　假单胞菌所致疾病 (2878)
铜绿假单胞菌 (2878)

洋葱伯克菌 (2880)
皮氏罗尔斯通菌 (2882)
睾酮丛毛单胞菌 (2882)
类鼻疽伯克菌 (2882)
鼻疽伯克菌 (2883)
嗜麦芽寡嗜单胞菌 (2884)
第 335 章　李斯特菌病 (2886)
定义 (2886)
流行病学 (2886)
发病机制 (2886)
临床表现 (2886)
诊断 (2887)
治疗和预防 (2887)
预后 (2888)
第 336 章　类丹毒 (2889)
定义 (2889)
流行病学 (2889)
临床表现 (2889)
诊断 (2890)
治疗和预防 (2890)
第 337 章　放线菌病 (2891)
定义 (2891)
病原 (2891)
流行病学 (2891)
发病机制和病理 (2891)
临床表现 (2892)
诊断 (2893)
治疗 (2893)
预后 (2894)
第 338 章　诺卡菌病 (2895)
定义 (2895)
流行病学 (2895)
病原 (2895)
病理生物学 (2895)
临床表现 (2896)
诊断 (2896)
药敏试验 (2897)
治疗 (2897)
预后 (2897)
今后展望 (2897)
第 339 章　布鲁菌病 (2898)
定义 (2898)
病原 (2898)
流行病学 (2898)
发病机制和免疫 (2898)
临床表现 (2899)
诊断 (2900)
治疗 (2900)
预后 (2901)
预防 (2901)
第 340 章　巴尔通体病 (2902)
病原 (2902)
流行病学 (2903)
病理和发病机制 (2904)
临床表现 (2905)
诊断 (2906)
治疗 (2907)
第 341 章　结核病 (2909)
定义 (2909)
病原 (2909)
传播 (2909)
发病机制和免疫 (2910)
流行病学 (2910)
临床表现 (2911)
治疗 (2912)
接触者调查 (2917)
结核病的预防 (2917)
第 342 章　其他分枝杆菌病 (2920)
微生物学 (2920)
流行病学 (2920)
病理生理 (2920)
诊断 (2920)
临床病变 (2921)
第 343 章　麻 风(HANSEN 病) (2924)
定义 (2924)
传播 (2924)
易感性 (2924)
流行病学 (2925)
病原学 (2925)
免疫学考虑 (2925)
临床表现 (2926)
反应状态 (2927)
实验室诊断 (2927)
组织病理学和免疫病理学 (2927)
发病机制 (2930)
治疗建议 (2930)
麻风反应的治疗 (2930)
预后 (2931)
预防 (2931)
第 344 章　尿路感染 (2932)

定义 (2932)
界定和分类 (2932)
发病机制 (2933)
病原学 (2933)
流行病学 (2934)
临床表现 (2934)
诊断 (2935)
治疗 (2936)
第 345 章 性传播疾病及其常见综合征总论 (2939)
定义 (2939)
常见综合征 (2940)
第 346 章 淋球菌感染 (2944)
流行病学 (2944)
微生物学 (2945)
病理机制 (2945)
临床表现 (2945)
实验室检查 (2948)
治疗 (2949)
预防和控制 (2951)
第 347 章 腹股沟肉芽肿(杜诺凡菌病) (2952)
病原 (2952)
临床表现 (2952)
鉴别诊断 (2952)
诊断 (2952)
治疗 (2952)
预防 (2953)
第 348 章 软下疳 (2954)
流行病学 (2954)
临床表现 (2954)
鉴别诊断 (2954)
诊断 (2954)
治疗 (2955)
预防 (2955)
第 349 章 梅 毒 (2956)
定义 (2956)
病原 (2956)
发病机制和宿主反应 (2956)
流行病学 (2957)
未治梅毒的天然历程 (2958)
临床表现 (2958)
诊断 (2963)
治疗 (2965)
预防 (2967)
第 350 章 非梅毒性密螺旋体病 (2969)
定义 (2969)
病原 (2969)
分布和流行病学 (2969)
临床表现 (2969)
诊断 (2970)
治疗和预后 (2970)
预防 (2970)
第 351 章 回归热 (2971)
定义 (2971)
病原 (2971)
流行病学 (2971)
病理和发病机制 (2971)
临床表现 (2971)
实验室检查 (2972)
诊断 (2972)
预后 (2972)
治疗 (2972)
第 352 章 莱姆病 (2974)
定义 (2974)
分布和流行病学 (2974)
发病机制 (2974)
临床表现 (2975)
实验室检查 (2977)
鉴别诊断 (2978)
治疗 (2979)
预防 (2981)
第 353 章 钩端螺旋体病 (2982)
定义 (2982)
病原 (2982)
流行病学 (2982)
病理和发病机制 (2982)
临床表现 (2983)
实验室检查 (2983)
诊断 (2983)
预后 (2983)
治疗 (2983)
预防 (2984)
第 354 章 衣原体所致疾病 (2985)
衣原体微生物学 (2985)
衣原体的致病作用 (2985)
发病机制和宿主损伤 (2986)
衣原体病 (2986)
第 355 章 立克次体病 (2993)
立克次体病 (2994)
埃利希体病 (3002)
Q 热 (3005)

第 356 章　兽源性传染病 (3008)
第 357 章　病毒性疾病绪论 (3012)
第 358 章　抗病毒治疗(非艾滋病) (3015)
疱疹病毒感染的抗病毒治疗 (3015)
呼吸道病毒感染的抗病毒药物 (3020)
干扰素 (3023)
免疫球蛋白治疗 (3024)
第 359 章　感 冒 (3026)
定义 (3026)
病原 (3026)
流行病学和传播 (3026)
发病机制 (3027)
临床表现 (3027)
诊断 (3028)
治疗 (3028)
并发症 (3029)
预防 (3029)
第 360 章　病毒性咽炎、喉炎、哮吼和支气管炎 (3030)
定义 (3030)
病原 (3030)
发生率和患病率 (3030)
流行病学 (3030)
临床表现 (3030)
治疗 (3031)
预防 (3032)
预后 (3032)
今后展望 (3032)
第 361 章　呼吸道合胞病毒 (3034)
定义 (3034)
病原 (3034)
流行病学 (3034)
临床表现 (3035)
诊断 (3035)
治疗 (3035)
预防 (3036)
第 362 章　副流感病毒病 (3037)
定义 (3037)
病原 (3037)
流行病学 (3037)
临床表现 (3038)
诊断 (3038)
治疗和预防 (3038)
第 363 章　流 感 (3040)
病原 (3040)
流行病学 (3040)
发病机制和病理 (3042)
临床表现 (3042)
诊断 (3043)
治疗 (3044)
预防 (3044)
第 364 章　腺病毒病 (3046)
病毒学 (3046)
临床表现 (3046)
诊断 (3048)
治疗 (3048)
预防 (3049)
第 365 章　麻 疹 (3050)
定义 (3050)
病原 (3050)
流行病学 (3050)
病理和病理生理 (3050)
临床表现 (3051)
并发症 (3051)
诊断 (3052)
预后 (3052)
治疗 (3052)
预防 (3053)
第 366 章　风 疹 (3055)
定义 (3055)
病原 (3055)
流行病学 (3055)
病理 (3055)
临床表现 (3056)
诊断 (3056)
预后 (3056)
治疗 (3057)
预防 (3057)
第 367 章　水痘(带状疱疹) (3058)
定义 (3058)
病原 (3058)
流行病学 (3058)
发病机制 (3058)
临床表现 (3059)
诊断 (3059)
治疗 (3060)
预防 (3060)
第 368 章　流行性腮腺炎 (3062)
病毒学 (3062)
流行病学 (3062)

发病机制 (3062)
临床表现 (3062)
诊断 (3063)
治疗 (3064)
预防 (3064)
第 369 章 单纯疱疹病毒感染 (3065)
结构 (3065)
复制 (3065)
发病机制和潜伏 (3066)
诊断 (3066)
临床表现 (3067)
流行病学 (3068)
预防 (3069)
治疗 (3069)
其他考虑 (3069)
第 370 章 人巨细胞病毒的有关感染 (3071)
流行病学 (3071)
病理 (3071)
发病机制 (3072)
临床表现 (3072)
诊断 (3073)
治疗 (3074)
第 371 章 传染性单核细胞增多症：EPSTEIN-BARR 病毒感染 (3076)
定义 (3076)
病原学 (3076)
流行病学 (3076)
临床表现 (3077)
病理和发病机制 (3079)
诊断 (3080)
治疗 (3081)
第 372 章 非 HIV 反转录病毒 (3082)
病毒学 (3082)
HTLV 的分布 (3083)
传播途径 (3083)
HTLV 相关疾病 (3084)
治疗 (3085)
HTLV 发病机制 (3087)
预防 (3088)
第 373 章 肠病毒 (3089)
定义 (3089)
肠病毒的物理和生化特征 (3091)
流行病学 (3092)
发病机制 (3093)
临床表现 (3094)
诊断 (3104)
治疗和预防 (3104)
第 374 章 病毒性胃肠炎 (3106)
定义 (3106)
病原学 (3106)
病理和发病机制 (3108)
临床表现 (3108)
诊断 (3109)
治疗 (3110)
预防 (3111)
第 375 章 出血热病毒绪论 (3113)
黄热病 (3113)
登革热病毒所致出血热 (3117)
蜱传黄病毒病：夸赛纳森林病与鄂木斯克出血热 (3118)
克里米亚－刚果出血热 (3119)
沙粒病毒所致出血热 (3120)
非洲出血热 (3122)
出血热与肾综合征 (3123)
汉坦病毒肺综合征 (3124)
第 376 章 虫媒病毒所致发热和皮疹综合征 (3126)
科罗拉多蜱热 (3126)
登革热 (3127)
西尼罗河热病毒 (3128)
白蛉热 (3129)
裂谷热 (3129)
基孔贡亚热 (3130)
翁－尼热 (3131)
马雅罗热 (3131)
罗斯河热病毒 (3132)
辛德毕斯病毒 (3133)
第 377 章 侵害中枢神经系统的虫媒病毒 (3135)
病理和发病机制 (3135)
鉴别诊断 (3136)
东部马脑炎 (3137)
西部马脑炎 (3138)
委内瑞拉马脑炎 (3138)
日本脑炎 (3139)
西尼罗河热和脑炎 (3140)
圣路易斯脑炎 (3142)
墨累谷脑炎和罗西欧脑炎 (3143)
蜱传脑炎 (3143)
加利福尼亚血清群脑炎 (3144)
第 378 章 真菌病绪论 (3147)

概说 (3147)
真菌感染的诊断 (3148)
抗真菌药 (3148)
第379章 组织胞浆菌病 (3150)
定义 (3150)
流行病学 (3150)
发病机制 (3150)
临床表现 (3150)
诊断 (3152)
治疗 (3152)
预后 (3153)
第380章 球孢子菌病 (3154)
定义 (3154)
病原 (3154)
流行病学 (3154)
发生率和患病率 (3154)
发病机制和病理 (3154)
临床表现 (3155)
诊断 (3156)
治疗 (3156)
预后 (3156)
第381章 芽生菌病 (3158)
定义 (3158)
流行病学 (3158)
发病机制 (3158)
临床表现 (3158)
诊断 (3159)
治疗 (3159)
预后 (3159)
第382章 副球孢子菌病 (3160)
定义 (3160)
流行病学 (3160)
发病机制 (3160)
临床表现 (3160)
诊断 (3161)
治疗 (3161)
预后 (3161)
第383章 隐球菌病 (3162)
定义 (3162)
流行病学 (3162)
发病机制 (3162)
临床表现 (3162)
诊断 (3163)
治疗 (3163)
预后 (3164)
第384章 孢子丝菌病 (3166)
定义 (3166)
流行病学 (3166)
发病机制 (3166)
临床表现 (3166)
诊断 (3167)
治疗 (3167)
预后 (3167)
第385章 念珠菌病 (3169)
定义 (3169)
流行病学 (3169)
发病机制 (3169)
临床表现 (3170)
诊断 (3171)
治疗 (3171)
预防 (3173)
预后 (3173)
第386章 曲霉病 (3175)
定义 (3175)
病原和流行病学 (3175)
临床表现 (3175)
诊断 (3177)
治疗 (3177)
预防 (3178)
第387章 卡氏肺囊虫肺炎 (3180)
病原学 (3180)
流行病学和传播 (3180)
发病机制和病理生理 (3180)
感染的危险因素 (3181)
组织病理学 (3181)
临床表现 (3181)
实验室检查 (3183)
诊断 (3184)
治疗 (3185)
转归和预后 (3187)
预防 (3188)
第388章 毛霉病 (3190)
定义 (3190)
病因学 (3190)
流行病学 (3190)
发病机制和病理 (3190)
临床表现 (3191)
诊断 (3192)
治疗 (3192)
预后 (3192)

第 389 章　足菌肿 (3194)
定义 (3194)
病原学 (3194)
流行病学 (3194)
发病机制 (3195)
临床表现和自然病史 (3195)
诊断 (3195)
鉴别诊断 (3195)
治疗 (3196)
第 390 章　暗色真菌感染 (3197)
定义 (3197)
病原学 (3197)
流行病学和发病机制 (3198)
临床表现 (3198)
诊断 (3198)
治疗 (3198)
第 391 章　原虫和蠕虫病绪论 (3200)
寄生虫生物学 (3200)
流行病学 (3201)
诊断 (3201)
治疗 (3201)
第 392 章　疟 疾 (3202)
病原 (3202)
发生率、患病率和复发 (3202)
生活史和流行病学 (3202)
发病机制 (3203)
病理 (3204)
临床表现 (3204)
诊断 (3205)
治疗 (3207)
预防 (3207)
预后 (3208)
第 393 章　非洲锥虫病(昏睡病) (3209)
定义 (3209)
病原学和生活史 (3209)
流行病学 (3209)
发病机制和病理 (3210)
临床表现 (3211)
诊断 (3211)
治疗 (3212)
预后 (3212)
控制和预防 (3213)
第 394 章　美洲锥虫病(CHAGAS 病) (3214)
定义 (3214)
病原体生活史 (3214)
流行病学 (3214)
病理 (3215)
临床表现 (3216)
诊断 (3216)
鉴别诊断 (3217)
治疗 (3218)
预防 (3218)
第 395 章　利什曼病 (3220)
分类和生活史 (3220)
免疫学特征 (3222)
内脏利什曼病 (3222)
皮肤和黏膜利什曼病 (3225)
预防 (3227)
第 396 章　弓形虫病 (3228)
生活史 (3228)
流行病学 (3228)
发病机制 (3229)
病理 (3229)
临床表现 (3230)
诊断 (3231)
治疗 (3232)
预防 (3233)
第 397 章　隐孢子虫病 (3235)
定义 (3235)
流行病学 (3235)
生活史、发病机制和免疫学 (3236)
临床表现 (3236)
诊断 (3237)
治疗 (3237)
预防 (3238)
第 398 章　贾第虫病 (3239)
病原 (3239)
流行病学 (3239)
发病机制 (3239)
临床表现 (3240)
诊断 (3240)
治疗 (3240)
预防 (3241)
第 399 章　阿米巴病 (3242)
生物学和流行病学 (3242)
发病机制和宿主免疫 (3242)
临床表现 (3242)
鉴别诊断 (3243)
治疗 (3244)
预防 (3244)

阿米巴性脑膜脑炎 (3245)
第 400 章 其他原虫病 (3247)
环孢子虫病 (3247)
其他肠原虫病 (3247)
巴贝虫病 (3247)
毛滴虫病 (3249)
第 401 章 绦虫感染 (3251)
肠道绦虫感染 (3251)
组织绦虫(包囊)感染 (3254)
第 402 章 血吸虫病(裂体吸虫病) (3259)
定义 (3259)
流行病学 (3259)
病原和生活史 (3259)
发病机制和临床表现 (3260)
诊断 (3261)
治疗 (3262)
第 403 章 肝、肠和肺吸虫感染 (3264)
肝吸虫 (3264)
肠吸虫 (3266)
肺吸虫:并殖吸虫病 (3266)
肝、肠、肺吸虫感染的处理 (3267)
第 404 章 线虫感染 (3269)
肠线虫 (3269)
弓蛔虫病 (3272)
皮肤幼虫移行症 (3273)
管圆线虫病 (3273)
旋毛虫病 (3274)
类圆线虫病 (3275)
第 405 章 丝虫病 (3278)
定义 (3278)
淋巴管丝虫病 (3278)
热带嗜酸性粒细胞增多症 (3281)
盘尾丝虫病 (3281)
罗阿丝虫病 (3283)
龙线虫病 (3284)
其他丝虫病 (3285)
第 406 章 节肢动物和水蛭 (3287)
疥疮 (3287)
其他螨类 (3289)
蜱 (3290)
蜘蛛 (3290)
蝎 (3291)
舌形虫 (3291)
蜈蚣和千足虫 (3291)
甲壳类 (3291)
虱 (3292)
甲虫 (3293)
蝇、蚊、蚋、蠓、虻、蟑螂 (3293)
半翅目 (3294)
膜翅目 (3294)
鳞翅目 (3295)
蚤 (3295)
寄生虫病妄想 (3295)
水蛭 (3295)
第 407 章 毒蛇咬伤 (3297)
病原学 (3297)
发病机制 (3297)
临床表现 (3298)
治疗 (3298)
第 408 章 海洋生物的毒液和毒素 (3299)
毒液性海洋生物 (3299)
毒性海洋生物 (3302)

卷 XXIV HIV 与获得性免疫缺陷综合征

第 409 章 HIV 及其相关疾病绪论 (3307)
第 410 章 HIV 相关免疫学 (3310)
免疫系统能对 HIV 感染作出部分控制的证据 (3310)
HIV 相关免疫学的临床意义 (3311)
CD4 细胞计数,免疫反应,抗反转录病毒疗法 (3311)
CD4/HIV RNA 反应背离 (3312)
免疫重建综合征 (3312)
免疫强化疗法治疗 HIV 感染的前景 (3212)
第 411 章 HIV 的生物学 (3315)
1 型人类免疫缺陷病毒 (3315)
HIV-1 的分子结构和功能 (3316)
细胞趋性 (3318)
病毒发病机制 (3318)
2 型人类免疫缺陷病毒 (3320)
第 412 章 HIV 感染和 AIDS 流行病学 (3322)
历史 (3322)
全球统计 (3322)
HIV 和 AIDS 对人口、社会和经济的影响 (3322)
地区性流行情况 (3323)
第 413 章 HIV 感染的预防 (3330)

HIV 传播方式和预防 (3330)
疫苗开发 (3334)
第 414 章 HIV-1 感染的神经系统并发症 (3335)
早期 HIV-1 感染 (3335)
晚期 HIV-1 感染 (3336)
第 415 章 HIV 感染(AIDS)的肺部表现 (3342)
初步诊断 (3342)
临床症候与诊断 (3345)
肺影像和功能检查 (3346)
诊断检查 (3350)
非感染性并发症 (3353)
第 416 章 AIDS 的胃肠症候 (3356)
口腔损害 (3356)
食管炎 (3356)
胃损害 (3356)
小肠和结肠损害 (3357)
诊断检查 (3357)
抗反转录病毒药物的不良反应 (3358)
肿瘤 (3358)
AIDS 肠病 (3359)
营养不良和消瘦 (3359)
肝胆疾病 (3359)
第 417 章 HIV 感染病人的皮肤病 (3361)
感染性损害 (3361)
肿瘤 (3361)
炎症性损害 (3361)
药疹 (3361)
第 418 章 AIDS 的眼症候 (3363)
脉络膜、视网膜和玻璃体病 (3363)
弓形虫脉络膜视网膜炎 (3364)
视神经病 (3365)
葡萄膜炎 (3365)
角膜炎 (3366)
结膜和附件病 (3366)
第 419 章 AIDS 病人的血液病和肿瘤 (3367)
血小板减少 (3367)
贫血 (3368)
中性粒细胞减少 (3368)
造血生长因子 (3368)
KAPOSI 肉瘤 (3369)
非 HODGKIN 型淋巴瘤 (3370)
其他癌症 (3372)
第 420 章 HIV 感染的肾、心、内分泌和风湿症候 (3374)
肾病 (3374)
心脏病 (3377)
内分泌病 (3378)
风湿症候 (3379)
第 421 章 HIV 感染和 AIDS 的治疗 (3383)
抗反转录病毒疗法 (3383)
失败疗法的更换 (3387)
抗反转录病毒疗法的安全性 (3387)
预防机会性感染 (3388)
急性机会性感染的治疗 (3392)
免疫重建综合征 (3392)
HIV 相关肿瘤的治疗 (3393)
孕妇 HIV 感染的治疗 (3393)
第 422 章 HIV 感染人员的处理和咨询 (3395)
病人的临床检查 (3395)
治疗决策 (3396)
抗反转录病毒治疗的并发症 (3397)
HIV 感染的并发症 (3398)
咨询 (3399)

卷 XXV 神经病学

第 423 章 神经病患者的诊疗途径 (3403)
神经病史 (3404)
神经系统检查 (3405)
可能为神经性病因的常见症状 (3406)
神经系统诊断技术 (3408)
第 424 章 放射性影像技术 (3417)
造影剂和血脑屏障 (3417)
影像技术 (3417)
脊髓显像 (3424)
第 425 章 神经遗传学 (3426)
第 426 章 内科临床中的精神疾病 (3429)
抑郁症和自杀 (3429)
双相障碍 (3433)
焦虑性障碍 (3434)
躯体病样精神障碍 (3436)
人格障碍 (3438)
精神分裂症 (3438)
精神病药物 (3441)
应用精神药物的一般原则 (3441)
精神治疗总原则 (3442)

第 427 章　特异性疼痛综合征 (3444)
急性疼痛向慢性的过渡 (3444)
疱疹后神经痛 (3444)
复合性区域性疼痛综合征 (3445)
纤维肌痛综合征 (3446)
肌筋膜痛综合征 (3446)
第 428 章　头 痛 (3448)
病理生理 (3448)
原发性头痛症 (3449)
继发性头痛症 (3454)
第 429 章　脊柱、神经根和脊髓的机械性及其他损害 (3458)
脊柱解剖 (3458)
颈和背痛 (3458)
椎间盘病 (3463)
脊髓的炎症性病变 (3466)
脊髓的血管性病变 (3467)
第 430 章　脊髓损伤 (3470)
病理 (3470)
神经损伤 (3470)
临床检查 (3471)
治疗 (3471)
恢复 (3471)
今后展望 (3472)
第 431 章　头部损伤 (3473)
病理 (3473)
继发性损伤 (3473)
头部外伤病人的临床检查 (3474)
治疗 (3475)
第 432 章　大脑区域性功能失常的诊断 (3477)
大脑皮质 (3478)
半球特异化 (3482)
分离综合征 (3483)
第 433 章　ALZHEIMER 病及其他认知障碍 (3484)
遗忘 (3484)
失语 (3486)
痴呆 (3489)
ALZHEIMER 病 (3491)
血管性痴呆 (3493)
LEMY 小体性痴呆 (3494)
额颞性痴呆 (3494)
PAEKINSON 病 (3495)
HUNTINGTON 病 (3495)
进行性核上性麻痹 (3495)
皮质基底节变性 (3495)
第 434 章　癫 痫 (3497)
定义 (3497)
病因学 (3497)
分类和临床症候 (3497)
流行病学 (3503)
发病机制 (3503)
诊断 (3505)
鉴别诊断 (3507)
治疗 (3507)
预后 (3511)
癫痫持续状态 (3511)
社会心理问题 (3512)
第 435 章　晕 厥 (3514)
病史 (3514)
病因学 (3515)
诊断 (3517)
治疗 (3518)
预后 (3518)
第 436 章　昏迷和觉醒障碍 (3520)
病理生理 (3520)
诊断 (3521)
昏迷样状态 (3524)
第 437 章　持续性植物状态和脑死亡 (3526)
持续性植物状态 (3526)
脑死亡 (3526)
第 438 章　睡眠和觉醒障碍 (3528)
睡眠的神经生物学 (3528)
神经解剖和药物学 (3528)
睡眠分期 (3528)
失眠 (3529)
异常觉醒 (3530)
第 439 章　脑血管病总论 (3534)
流行病学 (3534)
脑血管解剖 (3534)
正常生理 (3537)
脑缺血的病理生理和病理解剖 (3538)
脑出血 (3541)
第 440 章　缺血性脑血管病 (3543)
定义 (3543)
病理生物学 (3543)
卒中的常见病因和发生机制 (3544)
临床表现 (3545)
诊断 (3546)
鉴别诊断 (3550)
急性卒中的治疗 (3552)

卒中的非寻常病因 (3552)
卒中和短暂缺血性发作的预防和治疗 (3555)
转归和康复 (3557)
第441章 脑血管出血 (3559)
蛛网膜下腔出血 (3559)
脑血管畸形 (3562)
原发性脑出血 (3563)
高血压脑病 (3567)
第442章 锥体外束病 (3569)
基底神经节的功能和神经化学解剖 (3569)
运动障碍 (3569)
第443章 帕金森综合征 (3572)
帕金森病 (3572)
继发性帕金森综合征 (3575)
遗传变性类帕金森综合征 (3576)
多系统变性 (3576)
第444章 震颤，抽搐，肌阵挛，刻板动作 (3578)
震颤 (3578)
抽搐 (3578)
肌阵挛 (3579)
刻板动作 (3580)
第445章 肌张力障碍，舞蹈病，手足徐动症，投掷症 (3581)
肌张力障碍 (3581)
舞蹈病 (3583)
手足徐动症 (3584)
投掷症 (3584)
第446章 遗传性小脑性共济失调和痉挛性截瘫 (3586)
小脑性共济失调 (3586)
遗传性痉挛性截瘫 (3588)
第447章 肌萎缩性侧索硬化及其他运动神经元病 (3590)
肌萎缩性侧索硬化 (3590)
脊髓性肌萎缩 (3592)
延髓脊髓性肌萎缩 (3593)
第448章 多发性硬化和中枢神经系统髓鞘脱失病 (3595)
多发性硬化 (3595)
多发性硬化的变异型 (3602)
与多发性硬化有关的单相病变 (3603)
脑白质营养不良 (3604)
第449章 脑膜周围感染 (3607)
脑脓肿 (3607)
硬脊膜外脓肿 (3609)
感染继发静脉窦血栓形成 (3610)
第450章 神经系统病毒感染绪论 (3614)
第451章 急性病毒性脑膜炎和脑炎 (3616)
定义 (3616)
病因 (3616)
流行病学 (3618)
发生机制 (3618)
临床表现 (3619)
实验室检查 (3619)
诊断 (3619)
预防接种 (3620)
治疗 (3620)
预后 (3620)
第452章 骨髓灰质炎 (3622)
定义 (3622)
病原 (3622)
发生率、患病率和流行病学 (3622)
发病机制和病理 (3622)
临床表现 (3623)
诊断和鉴别诊断 (3623)
治疗 (3623)
预后 (3623)
脊灰后综合征 (3623)
预防 (3624)
第453章 疱疹病毒 (3625)
病原学 (3625)
单纯疱疹病毒1型和2型 (3625)
生殖器疱疹的神经系统并发症 (3627)
水痘－带状疱疹病毒感染的神经系统并发症 (3628)
猿猴疱疹 (3630)
第454章 狂犬病 (3631)
定义 (3631)
病原 (3631)
发病机制 (3631)
病理 (3631)
流行病学 (3632)
临床表现 (3632)
诊断 (3632)
治疗和预防 (3632)
第455章 中枢神经系统的巨细胞病毒、EPSTEIN-BARR病毒和慢病毒感染 (3634)
巨细胞病毒 (3634)

EB 病毒 (3635)
人类免疫缺陷病毒和Ⅰ型人嗜 T 淋巴细胞病毒 (3635)
亚急性硬化性全脑炎及进行性风疹性全脑炎 (3635)
进行性多灶性脑白质病 (3636)
治疗 (3637)
第 456 章 朊病毒病 (3638)
CREUTZFELD-JAKOB 病 (3638)
库鲁病 (3639)
致死性家族性失眠症 (3639)
第 457 章 中枢神经系统肿瘤和颅内压增高与减低 (3641)
颅内肿瘤 (3641)
脊髓肿瘤 (3651)
颅内压增高和减低 (3652)
第 458 章 营养和酒精性神经病变 (3656)
水溶性维生素 (3656)
脂溶性维生素 (3657)
与酒精有关的病变 (3658)
第 459 章 先天性、发育性和神经皮肤性病变 (3661)
大脑皮质畸形 (3661)
颅椎连接和脊髓畸形 (3662)
神经皮肤综合征 (3663)
第 460 章 自主神经病及其处理 (3667)
末梢自主神经功能紊乱 (3667)
自主神经系统整合障碍 (3673)
第 461 章 肌病和神经病总论 (3677)
肌病 (3677)
肌肉的组织结构 (3677)
神经病总论 (3684)
第 462 章 末梢神经病 (3690)
病理生理 (3690)
免疫性神经病 (3690)
血管炎性神经病 (3693)
遗传性神经病 (3694)
代谢性神经病 (3695)
重症监护性神经病 (3697)
中毒性神经病 (3698)
酒精－营养性神经病 (3698)
与传染病有关的神经病 (3698)
围困性和压迫性神经病 (3699)
三叉神经痛 (3700)
第 463 章 肌 病 (3702)
肌营养不良 (3702)
形态学表现不同的先天性肌病 (3708)
代谢性肌病 (3708)
通道病 (3712)
炎症性肌病及其他肌病 (3715)
第 464 章 神经肌肉传递障碍 (3721)
重症肌无力 (3721)
LAMBERT-EATON 肌无力综合征 (3724)
药物性肌无力综合征 (3724)
先天性肌无力综合征 (3725)

卷 XXVI 眼耳鼻喉病

第 465 章 视觉系统疾病 (3729)
失明的一般检查途径 (3729)
通常不伴有系统性疾病的眼病 (3732)
系统性疾病时的常见眼症候 (3742)
第 466 章 神经眼科学 (3749)
视觉 (3749)
瞳孔调节 (3752)
眼动调控 (3753)
第 467 章 口腔和涎腺疾病 (3757)
口腔黏膜病 (3757)
口腔软组织病 (3761)
涎腺病 (3762)
第 468 章 上气道病 (3765)
听力缺陷 (3765)
鼻炎 (3766)
鼻窦炎 (3767)
颌骨肿块、肿胀和疼痛 (3767)
咽下困难 (3767)
声嘶 (3768)
上气道阻塞 (3768)
打鼾 (3768)
第 469 章 嗅觉和味觉 (3770)
解剖 (3770)
化学感受障碍的病理生理 (3770)

味觉和嗅觉的检查 (3770)
嗅觉和味觉丧失的常见病因 (3771)
第 470 章 听觉和平衡 (3772)
听觉 (3772)
平衡－前庭系统 (3776)

卷 XXVII 皮肤病

第 471 章 皮肤的结构和功能 (3785)
皮肤的主要功能 (3785)
皮肤结构 (3785)
皮肤结构和功能的特殊方面 (3791)
第 472 章 皮肤检查和皮肤病的诊断途径 (3794)
病史和体检 (3794)
临床特征 (3795)
主要分类 (3798)
诊断试验 (3798)
第 473 章 皮肤病治疗原则 (3800)
局部治疗原则 (3800)
抗炎药 (3801)
抗微生物药 (3803)
止痒剂和麻醉剂 (3804)
改善表面功能的药物 (3804)
免疫抑制剂 (3805)
免疫调节疗法 (3805)
光疗和激光 (3805)
防晒剂 (3805)
美容问题 (3806)
第 474 章 湿疹，光照性皮肤病，丘疹鳞屑(含真菌)性疾病，花纹状红斑 (3807)
湿疹 (3807)
丘疹鳞屑(含真菌)性疾病 (3809)
花纹状红斑 (3813)
第 475 章 斑、丘疹、水疱大疱和脓疱病 (3814)
斑和丘疹性发疹病 (3814)
水疱大疱病 (3817)
脓疱性皮疹 (3821)
第 476 章 荨麻疹，药疹，结节和肿瘤，萎缩性皮肤病 (3823)
荨麻疹 (3823)
药疹 (3825)
良性结节和肿瘤 (3826)
萎缩性和硬化性损害 (3831)
第 477 章 感染，色素增减，区域性皮肤病学，黑肤损害特点 (3833)
感染(含蜂窝织炎) (3833)
色素增多和减少 (3836)
区域性皮肤病学 (3837)
黑肤损害特点 (3840)

卷 XXVIII 实验室检查参照区间和参照值

第 478 章 实验室检查参照区间和参照值 (3843)

卷 XXII

风湿病

第 273 章　风湿病总论(2475)
第 274 章　风湿病的诊断试验(2480)
第 275 章　结缔组织的结构和功能(2486)
第 276 章　结缔组织的遗传性疾病(2493)
第 277 章　黏液囊炎、腱炎及其他关节周围病变(2502)
第 278 章　类风湿性关节炎(2507)
第 279 章　脊柱关节病(2521)
第 280 章　系统性红斑狼疮(2531)
第 281 章　硬皮病(系统性硬化)(2545)
第 282 章　SJÖGREN 综合征(2555)
第 283 章　多肌炎和皮肌炎(2560)
第 284 章　系统性血管炎(2566)
第 285 章　风湿性多肌痛和颞动脉炎(2579)
第 286 章　感染性关节炎(2583)
第 287 章　骨关节炎(2588)
第 288 章　晶体沉积病(2595)
第 289 章　纤维肌痛症(2606)
第 290 章　淀粉样变性(2611)
第 291 章　关节炎症候和系统性疾病(2617)
第 292 章　特发性多灶性纤维硬化(2623)
第 293 章　关节病的手术治疗(2625)

第273章

风湿病总论

Duncan A Gordon
William P. Arend

肌肉骨骼系统性风湿病(rheumatic disease)是常见病,可致病废,为此而需投入的费用不菲。本章将就有肌肉骨骼症状病人的鉴定、诊断和治疗对策等,作一简要评述。

肌肉骨骼病变时的疼痛、僵硬和关节肿胀,以急性、亚急性或慢性方式出现不一,可能由于炎症、代谢或变性,也可能是这些因素综合引起的。但对具体病人来说,病变影响是由其对日常功能干扰的程度决定的。有筋骨症状的病人,全面内科检查固极重要,专科评估亦不可少。有时只需稍事检查即可说明问题,有时则须进行多方面化验、影像及其他检查。在讨论临床问题前,有必要先对受累组织结构的解剖和病理生理作一系统复习。

解剖

解剖结构知识可以回答"损害位于何处"的问题。筋骨病时关节是主要受累处。可能累及的结构见图273-1A,即肌肉骨骼系统中的关节结构。首先是关节腔及其内衬膜即滑膜(synovium)。骨性终板(bony end-plate)上的透明软骨,是关节的润滑面。骨性终板完好,才能对软骨提供支持。关节囊和韧带则可起到进一步支持作用,并与骨膜(periosteum)融为一体。

肌肉骨骼系统的非关节结构同样是重要的(图273-1A),包括肌腱、滑囊及与关节不同部位的局部结构有关的肌肉,更广泛的含义即所谓结缔组织系统

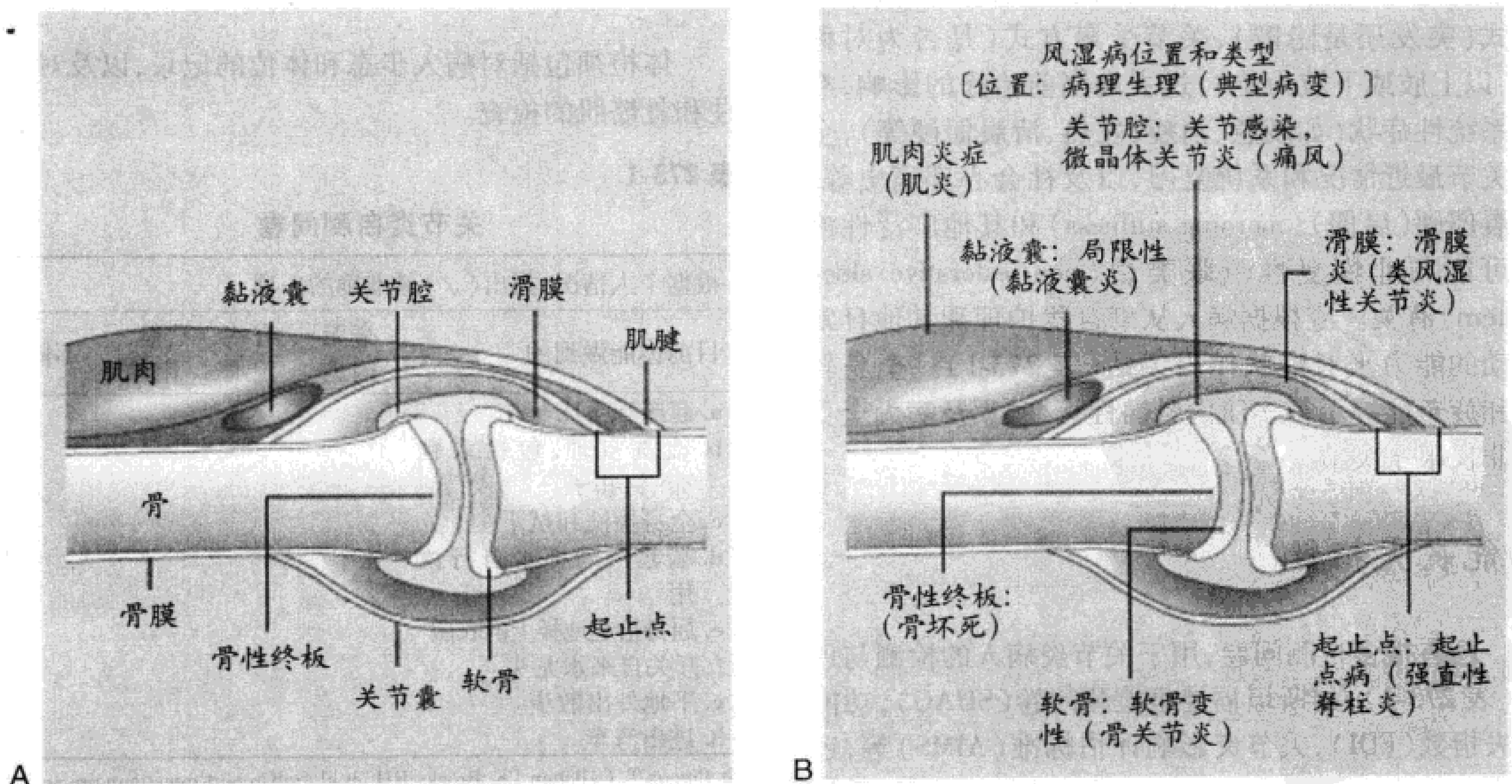


图273-1 A,肌肉骨骼系统的解剖结构;B,肌肉骨骼性病变发生部位。

的胶原、弹性蛋白和基质等，它们分布极为广泛，涉及一切脏器系统。

病理生理

确定肌肉骨骼系统中受累的解剖结构后，无论是关节还是非关节组织，还要回答"损害性质"的问题。通常病理改变不外炎症、代谢和变性等项，有时是兼而有之（图273-1B）。关节肿瘤则属例外。炎症性病变如类风湿性关节炎（RA）、脓毒性关节炎，主要受累的是关节腔和滑膜，而变性类疾病如骨关节炎（osteoarthritis），主要是软骨受累。滑膜发炎和外伤时，软骨亦可继发受累。代谢性晶体沉积病如痛风（gout）及假痛风（pseudogout），关节亦可发炎，而骨的缺血性坏死（avascular necrosis）则可因终板塌陷而使软骨受到损害。以上病理改变亦可累及关节外系统如皮肤、肌肉、血管等。

检查

病史

接诊时应详细了解发病顺序，疼痛部位（局部还是放射性的），疼痛与活动、休息和睡眠的关系，起病方式（突发还是隐匿），关节受累方式（是否为对称性，以上肢或下肢为主），过去和当前治疗的影响，有无系统性症状（如疲惫、消瘦、发热、清晨僵硬等），全身关节最近情况和系统复习，以及社会心理病史等。清晨僵硬（晨僵）（morning stiffness）和其他广泛性疼痛可能与非恢复性睡眠类型（non-restorative sleep pattern）有关。应根据病人从事自我护理和其他日常活动的能力来对症状作出评估（表273-1）。全身软弱和疲惫能提示很多肌肉骨骼性病变，累及病人全身而非仅限于关节。

功能丧失指数

已有很多自测问卷，用于关节炎病人的检测与评估（表273-1），如斯坦福健康检测问卷（SHAQ），功能丧失指数（FDI），关节炎影响评估标准（AIMS）等，还有这些检测的改良方法。由此提示的功能状况，与关节病传统检查法如关节压痛度、放射线像上关节侵蚀积分和红细胞沉降率（血沉）等是相当的。

人口学特征

了解病人年龄、性别和个人史，包括婚姻状态、职业及其他社会心理因素，很有帮助。病人年龄即与发育和遗传性结缔组织病有关。如儿童时期发生的血友病，关节炎即为一主要症候。16岁前发生的多关节炎，可能是幼年型类风湿性关节炎。青年人可能发生血清阳性、血清阴性和脓毒性关节炎，骨关节炎则罕有之。类风湿性关节炎（rheumatoid arthritis，RA）于中年起病，老年人更易发生骨关节炎。RA和胶原病更常见于妇女，而强直性脊柱炎（ankylosing spondylitis）及其他HLA-B27椎关节病则以男性居多。痛风性关节炎（gouty arthritis）男子较多，很少累及绝经前妇女。老人关节炎常被认为是变性类（degenerative），实际上可能是炎症性病变如风湿性多肌痛（polymyalgia rheumatica）、系统性红斑狼疮或RA。职业亦有重要含义，因可能与身心劳累有关。医生要深入了解病人，了解他对这份职业需要的程度。病人对骨关节炎的易感性，也可能与职业因素有关，如果它易使关节反复受到损伤的话。此外，症状也可能是运动项目中的慢跑或损伤引起的。

体检

体检须包括对病人步态和体位的记录，以及对脊柱和骨骼肌的检查。

表273-1

关节炎自测问卷

根据个人情况，指出（✓）最准确的一项

目前你能做到的	毫无困难	有些困难	很困难	不能
a. 起床和下床				
b. 梳洗自理，包括系鞋带、钉扣子				
c. 全身擦洗和拭干				
d. 端起一满杯水自行饮用				
e. 屈身拾起地板上的衣服				
f. 开关自来水龙头				
g. 平地外出散步				
h. 进出汽车				

由 Pincus T, Callahan LF, Brooks RH, et al. Self-report questionnaire scores in rheumatoid arthritis compared with traditional physical, radiographic, and laboratory measures. Ann Intern Med, 1989, 100:259. 获准引用。

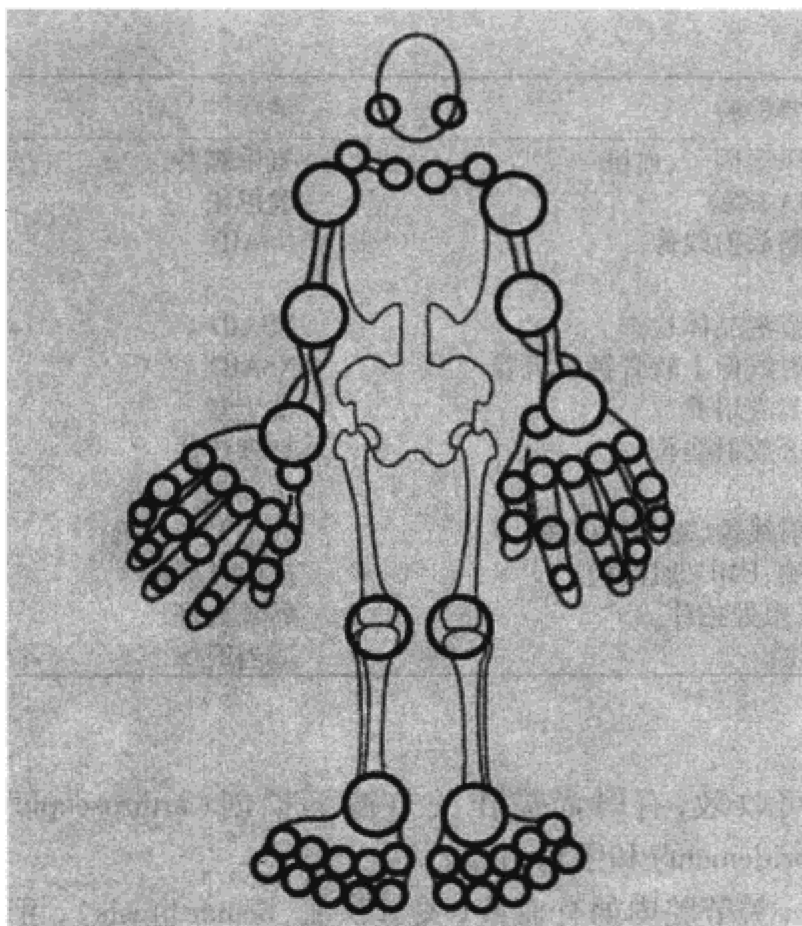


图 273-2 关节病活动性和破坏标示图。此图可印制，或以橡皮图章随时印记，每次检查时，标示病情活动或发生畸形的关节(多伦多 Hugh A. Smythe 医师惠赠)

图 273-2 中所示关节，都应进行系统检查，确定是否存在炎症或损害。关节受累类型如系统性、中轴性或外周性，皆应在示意图上标明。

由于很多筋骨或风湿性疾病都是系统性病变，因此体检可能发现关节外症候。如 RA 时的皮下小结、指(趾)血管炎和第 278 章所述其他系统症候。任何一种这类症候，都可能使人误作某种非风湿病，而它们的存在又可能提示病情性质更为严重。系统症候无论多还是少，也可能是药物不良反应引起的。

关节炎症

关键体征是压痛和肿胀，可能伴有局部发热，但潮红并非类风湿性炎症的特征，而压痛、发热及发红等，亦可见于脓毒性及痛风性关节炎。如压迫或强行被动运动关节，即感疼痛，应考虑为**活动性**病变。关节肿胀可能发生在关节周围，也可能在关节内，后者可伴有关节积液，检查时可有波动感(图 273-3)。**关节压痛**须与深部放散性关节压痛严加区别，后者是一种非关节性综合征“纤维性肌痛症”(fibromyalgia)的特征(第 289 章)。

关节损害与破坏

关节损害及破坏，可由临床或放射线检查作出评估。常见表现如活动范围缩小、旁侧部位失去稳定性、排列不整、半脱位、软骨缺失致有骨性摩擦音出现等。像活动性关节炎症时一样，关节损害亦应单另记录。

诊断

临床检查可以确定发炎的是哪些肌肉骨骼组织，哪些受到损害，以及功能障碍程度。诊断上可供考虑的类别共有 9 项(图 273-1B)。这 9 类病变连同典型疾病、主要实验室检查所见和治疗等，均载于表 273-2。有关情况本卷以下各章另有更详论述。

滑膜炎

关节内衬滑膜的炎症，是 RA 等多关节炎的典型病变。滑膜持续发炎，可使关节遭受不可逆性损害。RA 的多关节炎，比与自体抗体相关的广泛性结缔组织病更重。这些自身免疫性胶原病包括系统性红斑狼疮、硬皮病、多肌炎、血管炎、Sjögren 综合征等。这些疾病如为进行性或已危及生命，即应启用二线疾病饰变性免疫抑制剂(modifying immunosuppressive drugs)或皮质类固醇。

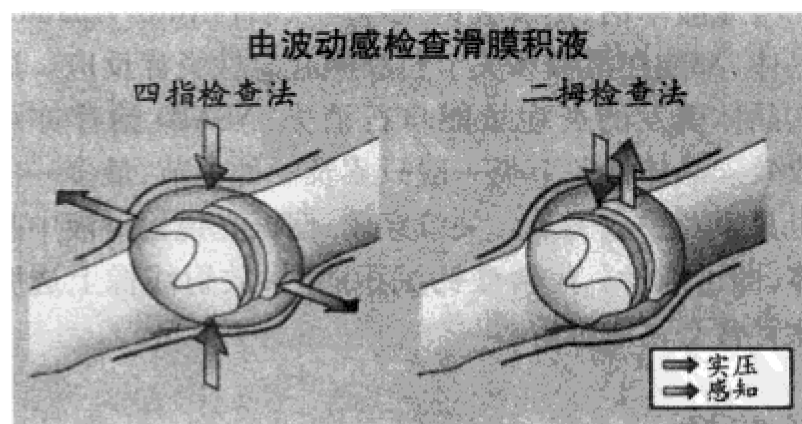


图 273-3 由波动感检查滑膜积液。指压一处造成的液体张力增加，可传至其他处而由其他手指感知。二拇及四指检查时，施压方向应稍异于传感指，以免得出假阳性结果。(由 Klippel JH, Dieppe PA. Rheumatology. 2nd ed, London: Mosby, 1998, section 5, p3.7. 惠允复制)

表 273-2

风湿病分类

分类	典型代表	主要检验	治疗
滑膜	类风湿性关节炎	类风湿因子,血沉	氨甲蝶呤
	自身免疫胶原病	ANA 试验	泼尼松
起止点病	强直性脊柱炎	骶髂放射线像	NSAID
	HLA-B27 脊椎关节病		
晶体性滑膜炎	痛风	关节液晶体检查	NSAID
	假痛风	放射线像上软骨钙质沉着	NSAID
关节腔病	脓毒性关节炎	关节液培养	抗生素
软骨变性	骨关节炎	病区放射线像	物理疗法
			止痛剂
骨关节病	骨缺血性坏死	放射线像,磁共振成像	人工关节置换
多肌炎	皮肌炎	肌酶,EMG,肌活检	皮质类固醇
局部病变	包涵体肌腱炎	无;患处拍片	局部处理
全身性病变	纤维肌痛症	血沉	适当锻炼

ANA = 抗核抗原;EMG = 肌电图;NSAID = 非类固醇抗炎药。

起止点病

起止点(enthesis)是韧带附着于骨的解剖移行区,此区发炎,是一些血清阴性风湿病的特征,强直性脊柱炎即其典型代表。另如 Reiter 综合征、反应性关节炎、银屑病关节炎以及与炎症性肠病有关的关节病等,亦属此类。所有这些疾病都有一共同特征,即有人类白细胞抗原 HLA-B27 存在。强直性脊柱炎时,骶髂关节和椎突关节出现有骨性关节强硬(bony ankylosis)倾向的典型炎症。一般由运动疗法结合非类固醇抗炎药(NSAID)即可收效,很少须用泼尼松。

晶体性滑膜炎

尿酸单钠、焦磷酸钙及羟磷灰石(hydroxyapatite)晶体,都能在滑液和关节衬膜激起急性炎症反应。这些晶体诱发的炎症虽能自行消失,NSAID 治疗亦可收效。晶体性关节炎一般只累及一处关节,最多一次也只累及少数关节。关节穿刺,偏振光镜检滑液中晶体,即可确诊。焦磷酸钙沉积病时,放射线像上透明软骨常有钙质沉着。

关节腔

脓毒性关节炎可能是微生物通过血流播散到达关节腔。患者即使休息时亦感剧痛,诊断可作关节穿刺,以滑液作革兰染色和培养。关节如有人工部件,可使该关节更易遭致感染。系统性抗生素治疗一般当可收效,有时尚需作关节镜下扩创(arthroscopic débridement)和手术引流。

关节腔内如有血液(关节积血,hemarthrosis),可能是由于细微骨折、凝血障碍或肿瘤。

软骨变性

关节软骨丧失而以骨质修复,由此形成的骨赘病(osteophytosis),即为骨关节炎(osteoarthritis)。可以将其视为持续性炎症性病变如 RA、强直性脊柱炎、脓毒性关节炎和有软骨钙质沉着的代谢病等的最终归宿。关节活动范围过大和曾受损伤,也是可能诱发骨关节炎的机械因素。遗传性关节炎虽能累及远端指间关节,但一般只会侵害一两处较大关节(如髋或膝关节)。因此骨关节炎所致病废,比 RA 病废更易由物理及矫形疗法收效。NSAID 及镇痛剂虽亦可使疼痛缓解,但主要为姑息性作用。

骨关节病

血管供血不足,骨终板塌陷,即可发生缺血性坏死,致使软骨萎缩、破损。缺血性坏死可能是特发性的,亦可与全身情况有关,如镰状细胞病及脂肪肝大剂量皮质类固醇治疗后。很多风湿病都可伴有骨质稀少(osteopenia)或骨质疏松(osteoporosis),另于第 287 章讨论。

骨膜发炎即“骨膜炎”(periostitis),可能伴有肥大性肺源性骨关节病(hypertrophic pulmonary osteoarthropathy)和杵变(clubbing)。此综合征可能是提示

内在肺癌的线索。

多肌炎

多肌炎(polymyositis)的特征是近端横纹肌炎症和软弱,如伴有皮疹,即为皮肌炎(dermatomyositis)。肌酸激酶增高,肌电图改变和肌肉活检的组织学改变,皆为典型改变。皮质类固醇和免疫抑制剂虽能控制皮肌炎,但高龄患者的皮肌炎,可能潜含恶性损害,类固醇治疗无效。

局部病变

肌腱炎(tendinitis)、滑囊炎(bursitis)以及颈和下背劳损(strains)等非关节病,都是常见病。典型表现为局部炎症症候,理疗、保护性夹板(protective splints)及皮质类固醇注射等,常能收效。

全身性病变

非关节或关节外病变一般皆不伴有关节炎。这类病变如风湿性多肌炎(polymyalgia rheumatica)、复合性区域性疼痛综合征(complex regional pain syndrome)、交感性反射性营养障碍(sympathetic reflex dystrophy)、纤维肌痛症(fibromyalgia)等。风湿性多肌痛见于老人,可致持续性颈、肩、髋痛,慢性疲惫,血沉加速。有时潜含巨细胞和颞动脉炎。后者有以视动脉炎而致失明的风险,须以皮质类固醇治疗。

"纤维肌痛症"为一泛发性多关节痛的常见综合征,伴有慢性疲惫和非恢复性睡眠类型。特征为有深部反射性压痛点,详第289章。

治疗

治疗须以正确诊断为基础,但在病初诊断未必都是昭然若揭的(表273-2)。因此同样重要的是病情是否急迫,即能否到确诊后再为论治。举例说,脓毒症或痛风所致单关节炎,应立即给予关注,而广泛性潜在性多关节炎则非如此。但多关节炎病人如有系统性病变,应立即检查,以排除弥漫性结缔组织病、潜在感染或潜含癌症。

慢性肌肉骨骼性疾病时,无论具体病因如何,对病人和家属的教育都是非常重要的。病人知情,更能配合治疗,并对治疗结果有一现实期待。筋骨病患者,治疗目的是控制疼痛,保持独立生活的能力。因此必须因人制宜,根据早期确定的病变和具体诊断精心治疗,并对治疗效果进行持续不变的监测。

推荐阅读

Holte HH, Tambs K, Bjerkedal T. Time trends in disability pensioning for rheumatoid arthritis, osteomylitis and soft tissue rheumatism in Norway 1968 ~ 97. Scand J Public Health, 2003, 31:17 - 23.

作者等的研究证明:1968 ~ 1972年间,挪威因骨关节炎和软组织风湿症所致病废比其他病因所致病废支付的医疗津贴增长更快,而由类风湿性关节炎所致病废则正在减少。

Klippel JH (ed). Primer on the Rheumatic Diseases. 12th ed. Atlanta: Arthritis Foundation, 2001.

美国关节炎基金会推出的专著:《风湿病入门》,为各种风湿病和风湿病学的权威性经典论著,已出至第12版,此书只收象征性费用。

Sharma L, Dunlop DD, Cahue S, et al. Quadriceps strength and osteoarthritis progression malaligned and lax knees. Ann Intern Med, 2003, 138:613 - 619.

膝关节结构紊乱和松弛的情况下,股四头肌基础力量增加,可使胫腓骨关节炎发展加速。

(王贽才,郭聚甫 译;曾汉英,章高慧,吕媛媛 校)

第 274 章

风湿病的诊断试验

Tim Quan
Insoo Kan
Joseph E. Craft

风湿病(rheumatic diseases)的诊断须有周密病史和体检,由于这些疾病可能侵害多个脏器系统,现有诊断性试验都是对这些基础技能的辅助。但是实验室和影像检查不能在尚未形成适当印象的情况下就先行推出。实际上,疑为风湿病时所作的诊断试验,大多数对任何一种疾病来说都不是特异性的。虽然如此,但也有些试验项目如抗核抗体(ANA)却是极为敏感的。试验结果都要结合临床情况作出解释。

关节穿刺和关节液分析

关节穿刺(arthrocentesis)是诊断和治疗炎症性和脓毒性关节炎的必需技术。区分炎症和非炎症性关节炎,须作滑液(synovial fluid)分析,以利治疗。举例来说,关节穿刺在诊断脓毒性关节炎上的重要性就是再怎么强调也不算过分,否则诊断延误,就可能发生关节破坏和脓毒症等严重并发症。关节穿刺还可用于关节积液类病变的治疗,因为解除滑囊内压力,就能使疼痛明显减轻。实际上,反复关节穿刺结合抗生素,可以作为脓毒性关节炎治疗的一部分,消除关节内感染和最终恢复所需时间都能得以缩短。此外,关节穿刺结束时还可向关节内注入类固醇(steroids),治疗急或慢性炎症性关节炎,如痛风(gout)和类风湿性关节炎(RA)。

关节穿刺是比较安全和介入性不大的操作。与关节穿刺有关的脓毒性关节炎(septic arthritis)是最令人关切的并发症,发生率约为每 10 000 次穿刺中 1 例。穿刺处可能发生小量出血。关节穿刺的禁忌证有出血素质(bleeding diathesis)和被覆皮肤感染,前者可以适当抗凝因子及血小板矫治。髋关节穿刺可能需在荧屏指引下进行,但其他动关节(diarthroidal joints)穿刺可以无需特殊设备。从事关节穿刺的医生,应熟悉穿刺关节的局部解剖,以免伤及内在神经和血管组织。关节穿刺应在无菌条件下进行,皮肤须先以碘剂仔细清洁。应用局部麻醉剂如 1% 利多卡因(lidocaine)对软组织广泛浸润,至达关节囊。此举可使操作造成的不适大为减轻,须知关节穿刺术应该是在相对无痛的情况下进行的。大关节如膝、肘、髋关节穿刺,一般是用 1.5 英寸长的 18 ~ 19 号针头,连接注射器的大小以能接纳预计滑液量为度。选用这种大号针头,目的是利于滑液的引流,滑液中因含大量细胞和晶体,穿刺抽吸可能不易。较小关节如掌指关节,可用 23 ~ 25 号小针头穿刺。抽得液体应以防腐技术置入无菌容器,作革兰染色和培养。剩下的液体,放进以乙二胺四乙酸(EDTA)处理的试管内,送作细胞计数和晶体分析。哪怕只是几毫升滑液,也能以偏光显微镜术(polarized microscopy)检查晶体。

细胞计数(cell counts)是鉴别炎症和非炎症性关节疼痛与渗出的必查项目(图 274-1),但是细胞数也不能作为特异诊断(如感染)的依据。再者,诊断炎症所需白细胞数是多少,也还有争议,不过滑液中白细胞数 >2000/mm^3 一般即被认为是炎症性液体。血红蛋白产生的红色色素,可能由于炎症过程,也可能是关节穿刺时对血管的损伤。真正的血性穿刺,鉴别诊断也很明确,包括外伤、肿瘤(如色素性绒毛结节性滑膜炎〈pigmented villonodular synovitis〉)和出血性疾病等。

滑液检查的传统项目如肉眼外观,蛋白,葡萄糖,黏蛋白凝块,黏度等。但是这些都已不是常规检测项目,因为它们并不能为细胞计数、培养和革兰染色结果增添更多信息。举例说,液体的澄明度(clarity)可

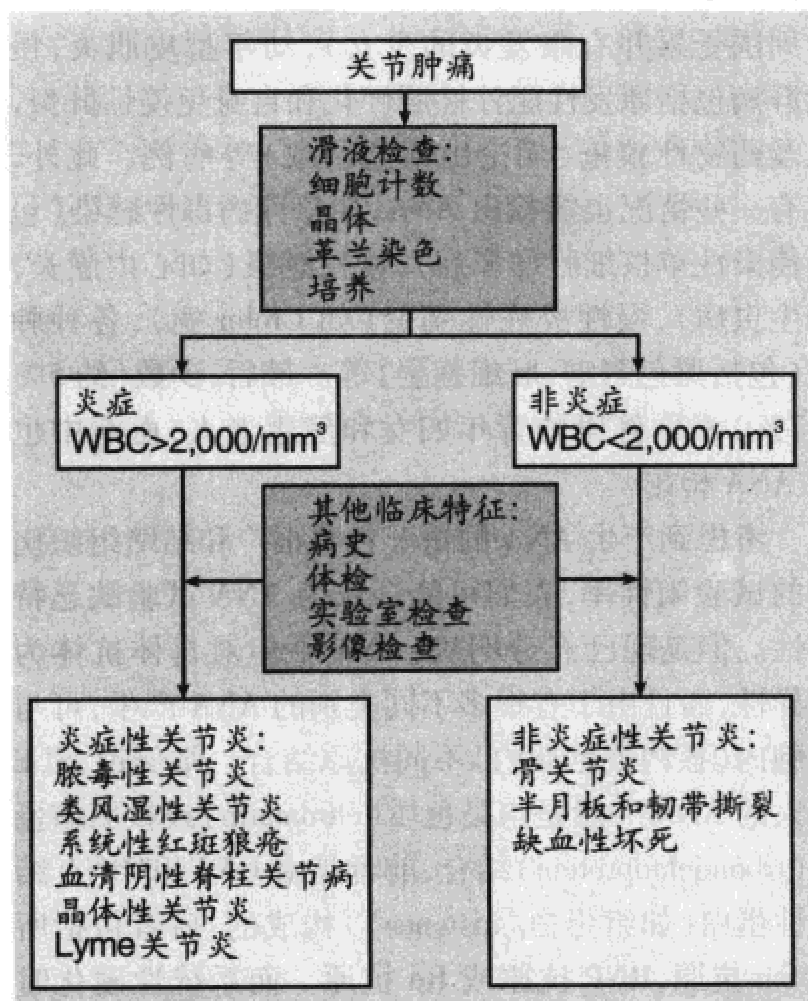


图 274-1 关节肿胀的诊断考虑。WBC = 白细胞。

以提示炎症程度,但是纤维素性物质也会使滑液混浊度增加。刚能看出的浊度(turbidity)表明滑液中细胞数 $<1000/mm^3$。滑液黏度来自正常蛋白聚糖成分,它使滑液稠厚,质地有如玉米糖浆。炎症时此物分解,滑液黏度看似减低。蛋白聚糖因酸沉淀而产生的黏蛋白凝块虽可用于炎症的评估,但由于观察者的评估差异,使它的实用性受到限制。葡萄糖和乳酸水平可以提示感染性病因,但以此排除感染,也像 RA 一样受到限制;晶体诱导的关节病,可使葡萄糖水平减低,乳酸水平增高。

像关节一样,黏液囊肿大如疑为发炎或感染,也应穿刺。引流技术也与关节穿刺相同,但黏液囊位置一般比关节囊更为浅表。黏液囊液也应作细胞计数、晶体分析、革兰染色和培养。

关节镜检查

关节镜检查(arthroscopy)既可用于诊断也可用于治疗。膝关节是最常作此检查的,当然其他关节也可作此检查。用于诊断时是检查机械性异常如半月板和韧带撕裂,(关节内)游离体(loose bodies)等,还可切取组织以排查无痛性感染(如分枝杆菌及真菌感染)。关节镜检查用于治疗,大致已被关节切开术(arthrotomy)所取代。常作滑膜切除术(synovectomy),有时是修复撕裂的半月板或韧带。风湿病时关节镜下滑膜切除可用于药物治疗(如局部注射类固醇)无效的慢性单关节性滑膜炎病人。两种常用的技术是使用玻璃镜头的传统关节镜术和使用光纤技术的针头关节镜术。传统方法可作较多器械操作,如半月板修复,扩创(débridement),切除等,而较小的关节镜能作的操作也较少。关节镜检查一般可在门诊进行,患者数日后即可完全恢复。可能发生的并发症有关节积血(hemarthrosis),感染,静脉血栓形成等。

实验室检查

急性期反应物

急性期反应物(acute phase reactants)是肝脏在应激(stress)情况下产生的蛋白质,包括纤维蛋白原,C 反应蛋白(CRP),淀粉样蛋白 A(amyloid A),白蛋白,转铁蛋白(transferrin),补体 C3,C4,铁蛋白(ferritin),触珠蛋白(结合珠蛋白)(haptoglobin)等。感染、炎症和组织坏死时,肝脏对这些蛋白的合成即有改变。巨噬细胞和单核细胞主要是合成促炎性细胞因子如白介素(IL)-6,IL-1β,肿瘤坏死因子(TNF)-α等,这是通过肝脏作用造成急性期蛋白水平改变的缘由。但与大多数急性期蛋白不同,血清白蛋白和转铁蛋白在应激时是减低的。

测定急性期反应最常用的试验是红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate)即血沉(ESR)和 CRP 水平。血沉是测定红细胞在直立试管中每小时聚集沉降的速率,也是对急性期蛋白(主要是纤维蛋白原)的间接评估法。需要指出的是:血沉结果受一些与炎症无关的情况影响,如年龄,性别,贫血,红细胞形态和大小等。举例说,女性血沉较快,并随年龄衰老而不断加速,这些因素都是评估血沉结果时应该考虑的。测定须以新鲜血液进行,操作迟延会使血沉减慢。

C 反应蛋白(CRP)是以其能与肺炎球菌 C 多糖结合而得名的。CRP 水平一般以酶联免疫吸附法(ELISA)测定。与血沉比较,CRP 水平增减更快,与病程相关性也更密切,不受年龄和性别影响,还可以原先存放的样本进行测定。但 CRP 费用较高,需要

的时间也比血沉长。二者都可用于风湿病的检查，特别是类风湿性关节炎（RA），风湿性多肌痛，系统性血管炎等，这些病变活动期间血沉和 CRP 水平都会增加，同时测定血沉和 CRP，有助于炎症的确定，因为单独一项可能出现假阴性或假阳性，试验结果须结合临床情况作出解释。

类风湿因子

类风湿因子（rheumatoid factors）是作用于人类 IgG 中 Fc 部分的自体抗体。最常见同种型（isotype）是 IgM，但 IgG 和 IgA 类风湿因子（RF）也能发生。风湿和非风湿病都有 RF 增高的报道，甚至健康人（特别是老人）亦尝有之。RF 试验常为阳性的风湿病有类风湿性关节炎，Sjögren 综合征，系统性红斑狼疮（SLE），混合性冷球蛋白血症（mixed cryoglobulinemia）等。非风湿病如感染、慢性炎症和癌症患者血清中，也可有 RF 检出。类风湿性关节炎病人中，约 75% ~85% 都有 RF 检出。这些病人的病变侵袭性常更强，关节侵蚀，发生关节外症候如皮下小结和血管炎的也较多。测定 RF 有凝集、沉淀、放射免疫和 ELISA 等法，就定量测定而言，以后面两种更为准确。总体来说，应该记取的是：RF 试验对任何风湿病都不算敏感，也非特异性，包括类风湿性关节炎在内。

抗核抗体

抗核抗体（ANA）常提示有结缔组织病存在（表 273-1）。名为抗核抗体，实未尽稳妥，因为这些自体抗体不仅作用于哺乳类细胞核中的抗原（ANA），也作用于胞质中的抗原。后者称为“抗胞质抗体”更为合适，但要注意不要与后文将要讨论的抗中性粒细胞胞质抗体（ANCA）混淆，因为它们一般都列人更常用的缩写词 ANA 项下。ANA 是检查结缔组织病极为敏感的方法。几乎所有 SLE 以及绝大多数系统性硬化（无论系统性还是局限型即包括钙质沉着〈calcinosis〉、Raynaud 综合征、食管功能障碍〈esophageal dysfunction〉、指端硬化〈sclerodactyly〉和毛细血管扩张〈telangiectasias〉的所谓 CREST 综合征），Sjögren 综合征，混合型结缔组织病（MCTD，即有硬皮病、SLE、肌炎及类风湿性关节炎等表现的结缔组织病），成人多肌炎（polymyositis）和皮肌炎（dermatomyo-sitis）等，都能检出 ANA。ANA 还可见于类风湿性关节炎（RA），RA 中一个亚类即幼年型 RA（关节周围受累并有眼发炎的少女），幼年型皮肌炎，慢性肝病包括原发性胆汁性肝硬化和自身免疫性肝炎，以及药物性狼疮（无论由何药所致）等病例。此外，还有一些情况也能检出 ANA，如急性病毒性感染（包括传染性单核细胞增多症），慢性感染（如心内膜炎，寄生虫病），慢性炎症性病变（如 Crohn 病），各种肿瘤（包括黑色素瘤，肝细胞癌）等。最后，少数（约 5% ~7%）素称健康的青年妇女和健康老人，血清中也有 ANA 检出。

考虑到产生 ANA 的情况包罗很广和结缔组织病中的试验阳性率，人们可能会认为 ANA 试验缺乏特异性。但是现已充分明确：ANA 不但对自体抗体为特异性，而且由于有很多不同类别的 ANA 产生，可与细胞内（核内或胞质内）不同抗原结合。举例说，SLE 病人的 ANA 一般是与染色质（chromatin）或核糖核蛋白（ribonucleoprotein）结合，前者是由 DNA 和 DNA 结合性蛋白（如组蛋白〈histones〉）构成的，后者包括所谓 Sm 抗原，RNP 抗原或 Ro 抗原。而系统性硬化时的 ANA 则是作用于动粒（kinetochore）（即与 DNA 着丝粒区结合的蛋白）或与 DNA 结构及转录有关的其他非组蛋白类蛋白；至于多肌炎和皮肌炎病人的 ANA，则是针对胞质中抗原的。检查特定 ANA（如抗 DNA 抗体），可以提高试验的特异性。

ANA 一般是以间接免疫荧光法（indirect immunofluorescence）测试的。患者血清以缓冲液稀释，以连续稀释法置于已有人类上皮细胞（Hep-2 细胞）固定的玻片上。通过固定，可使潜在 ANA 进人细胞，与细胞核或细胞质中相应抗原结合。病人血清中已被结合的抗体由另一已有荧光标签的抗人抗体发现，从而可由荧光显微镜检出。由于不同 ANA 抗原靶在细胞内所居部位的不同，因此由不同 ANA 展示的染色体形式也是不同的，如边缘性，斑点性，核仁性，胞质性等（表 274-1）。由 ANA 型可以提示检出的抗原种类，还能提示与此相关的潜在病变。现在 ANA 总量可以 ELISA 测定，但此法检测虽很敏感，却不能发现染色体形式上的差异。虽然如此，以 ELISA 法检查特异性 ANA，对诊断仍大有助益，已见前述。

抗磷脂抗体

抗磷脂抗体（anti-phospholipid antibodies）见于结缔组织病（如SLE）和似无结缔组织病时，即原发性抗

表 274-1

部分自体抗体与风湿病

免疫荧光型	抗体	抗原	疾病相关性	说明
人类上皮细胞(Hep-2)同源 ANA	抗组蛋白	组蛋白 H1,H2A,H2B,H3,H4	药物性狼疮(>95%),传染性单核细胞增多症(5%~10%),“正常人”(1%~2%)	“正常人”效价低(<1:320)
Hep-2 边缘性 ANA	抗双链 DNA	双链 DNA	SLE(50%)	双链 DNA 抗体对 SLE 高度特异性(偶见于 Hep-2 细胞)
Hep-2 斑点性 ANA	抗 Smith	与细胞核中小核糖核蛋白颗粒有关的蛋白	SLE(30%)	对 SLE 为高度特异性
	抗 U1-RNP	U1 小核糖核蛋白	SLE(30%);MCTD(>95%)	MCTD 时效价高
	抗 Ro(SS-A)	与小 RNA Y1-Y5 络合的两种蛋白	SLE(30%);Sjögren(70%~80%)	Hep-2 ANA 上缺失;常见于“ANA 阴性”SLE
	抗 La(SS-B)	单一蛋白加 RNA 聚合酶Ⅲ转录物	SLE(10%);Sjögren(50%~70%)	
	抗 Ku	DNA 结合蛋白	SLE(10%)	
	抗 SCL-70	DNA 拓扑异构酶 1	PSS(40%~70%);CREST(10%~20%)	
Hep-2 核仁 ANA	抗 PM-Sel	核仁蛋白复合物	PSS(3%);PM(8%)	可鉴定重合综合征
	抗 Mi-2	核蛋白复合物	DM(15%~20%)	PM 罕见
	抗 RNA 聚合酶 1	RNA 聚合酶 I 亚单位	PSS	
Hep-2 分裂细胞特异型	抗着丝粒	着丝粒/动粒蛋白	CREST(80%);PSS(30%)	孤立性 Raynaud 现象时预测向 CREST 的发展
	抗增生中细胞核抗原	DNA 聚合酶 δ 辅助蛋白	SLE(3%)	
Hep-2 胞质染色	抗合成酶			
	抗 Jo-1	组氨酰基 tRNA 合成酶	PM/DM(18%~25%)	常有 ILD
	抗 PL-7	苏氨酰基 tRNA 合成酶	PM/DM(3%)	常有 ILD
	抗 PL-12	丙氨酰基 tRNA 合成酶	PM/DM(3%)	常有 ILD
	抗 SRP	信号识别颗粒	PM(4%)	无Raynaud,ILD 少,预后不良
	抗核糖体 P	核糖体大亚单位	SLE(10%)	可能伴有中枢神经系统症候
	抗线粒体	线粒体内膜丙酮酸脱氢酶 E2 组分	原发性胆汁性肝硬化(PBC;90%~95%);“正常人”(<1%)	PBC 可有 CREST 及 Sjögren 特征
乙醇固定人类中性粒细胞				
细胞溶质	C-ANCA	血清蛋白酶	Wegener 肉芽肿病(90%)	
核周	P-ANCA	髓过氧化物酶	镜下 PAN;Churg-Strauss	

ANA = 抗核抗体;ANCA = 抗中性粒细胞胞质抗体;CREST = 钙质沉着,Raynaud 现象,食管动力障碍,指端硬化,毛细血管扩张;DM = 皮肌炎;ILD = 间技性肺疾病;MCTD = 混合性结缔组织病;PM = 多动脉炎;PSS = 进行性系统性硬化(弥漫性硬皮病);SLE = 系统性红斑狼疮;SS = 单链 DNA。

磷脂综合征(primary APLS)。抗磷脂抗体与一种包括血栓形成、反复胎儿流失和血小板减少的综合征有关。现已报道 4 种类型抗磷脂抗体,即可使性病研究所(VDRL)试验出现假阳性的抗体,狼疮抗凝物,抗心磷脂(cardiolipin)抗体,抗 β2 糖蛋白 1(β2-GP1)抗体(后二抗体可由 ELISA 检出)。原发性和继发性 APLS(如 SLE)病人可能有其中一种,也可能所有抗体皆备。

狼疮抗凝物(lupus anticoagulants)也是抗体,作用于与阴离子磷脂结合的血浆蛋白如凝血酶原等。狼疮抗凝物的存在提示 APLS,如有相关临床情况,应作体外凝血检查,如稀释 Russell 蝰蛇毒时间(dRVVT),高岭土凝血时间,活化部分凝血激酶时间(aPTT)等。这些试验都可因凝血酶原的阻断而延长,可用于原发和继发性 APLS 的诊断。与正常血浆混合,不能使凝血时间延长得到矫正,而是要加入磷

脂。有狼疮抗凝物的病人,凝血时间虽延长,但他们更易发生血栓形成而不是出血。抗 β2-糖蛋白和抗心磷脂抗体以 ELISA 法测试。抗心磷脂抗体的靶抗原是磷脂(如心磷脂)。现已报道 3 种同种型:IgG, IgM, IgA,其中 IgG 与血栓形成的关系最为密切。抗 β2-GP 1 抗体的作用靶是 β2-GP 1,它是一种抗凝物,在诊断原发和继发性 APLS 时,特异性似高于抗心磷脂抗体。使 VDRL 试验出现生物学假阳性的抗体,与临床病变无直接关系,故不应用于 APLS 的诊断。

抗中性粒细胞胞质抗体

抗中性粒细胞胞质抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibodies;ANCA)是与中性粒细胞胞质中抗原结合的自体抗体(表 274-1)。检查可用 ELISA 和以免疫荧光为乙醇固定的人类中性粒细胞染色。临床上重要的 ANCA 有两种,即胞质(c)-ANCA 和核周(p)-ANCA。测定 ANCA,可用于系统性血管炎的诊断。c-ANCA 对 Wegener 肉芽肿病的诊断极为敏感,病变活动期间,约 90% 病例皆有 c-ANCA 检出。c-ANCA 的靶抗原是蛋白酶-3,这种中性粒细胞蛋白的抗体可由 ELISA 检出。p-ANCA 的情况与 c-ANCA 不同,特异性较差,主要见于免疫缺陷性肾小球肾炎(pauci-immune glomerulonephritis),镜下多血管炎, Churg-Strauss 综合征等,而非血管炎病人。p-ANCA 的靶抗原则是乳铁蛋白,组织蛋白酶 G,溶菌酶等。

诊断性影像检查

放射线像

放射线像即指 X 线平片,在关节炎诊断中有重要作用,由于费用低廉,可用于初步诊断,提供有关骨连接、结构和软组织等方面信息。从中可能看到关节腔变窄,侵蚀,关节周围软组织肿胀,新骨生成(骨赘),钙化等,根据这些改变,往往就能作出某一风湿病诊断;但常规放射线检查不能发现缺血性坏死和骨髓炎的早期改变,须待病变的较后期才能看出骨的放射线改变。常规放射线检查的主要缺点是接触电离辐射,但对肢体 X 线检查而言,多数情况下辐射量是微不足道的。一般都要在两个互相垂直的方位投照,才能作出确切评估,因为有些骨改变一个方位检查时可能被疏漏。检查支重关节,至少应有一个方位是在应力作用下。以膝关节来说,至少应有一个方位是在站立时投照的,这样才能发现关节腔变窄,而在卧位拍摄时就不可能发现。

关节造影(arthrography)是向关节内注入不透线的造影剂或空气,或二者兼用。可用于软组织损伤的诊断,如回旋套(rotator cuff)撕裂。但现在已大致为磁共振成像(MRI)所取代,因为它介入性小,对软组织异常的揭示也更可靠。常规体层摄影可以围绕轴心旋转,在一张胶片上显示多层面 X 线影像。这项技术尤其适用于鉴定骨折,检查齿状突,以及对胸锁、颞颌和肋脊关节的观察。但现在计算机断层摄影常更可取。

计算机断层摄影(CT)

CT 扫描是以 X 线对人体某区取得多份影像,再由计算机重建的技术,可以获得对比良好的清晰图像。软组织、被其他脏器掩盖的深部组织、股骨头坏死以及很难由 X 线像显示的关节等,都可作 CT 检查。CT 的优点是软组织影像和骨组织很易一起分析。风湿性肺病时,高清晰度 CT 如显示典型毛玻璃样即提示活动性炎症,故可指导治疗。CT 检查的缺点是费用不菲和电离辐射。

闪烁造影

闪烁造影(scintigraphy)是以放射性示踪物摄取作为疾病活动性标志,以伽马相机记录放射线同位素衰变。骨扫描是利用以放射性锝-99m 标记的甲撑二膦酸酯,可以发现骨质形成增多、血流增多和钙沉积增多区。以此检查炎症和感染虽很敏感,但对任何病变都非特异性;可用于骨髓炎和类风湿性关节炎的诊断。在不同时点的三期骨扫描(血管早期,血流汇集中期,晚期)可以进一步揭示病变情况。摄取增多的特定时相,能增加对骨坏死、炎症和感染诊断的特异性。其他类型的闪烁造影还有铟-111 标记的白细胞扫描,镓-67 标记的柠檬酸酯扫描和锝-99m 标记的硫胶体扫描等。

超声检查

超声检查(ultrasonography)已引起研究炎症性关节炎的风湿病专家的注意。它是利用声波来揭示关

节解剖情况。检查便捷,非介入性,患者也不接触电离辐射。以此检查囊肿、关节和黏液囊中液体效果极佳,还常用于关节穿刺的引导。超声检查对检查者的依赖性很大,不同检查者对结果的分析评估未必尽同。但仍常用于回旋套撕裂和关节侵蚀的检查。

磁共振成像(MRI)

MRI是利用组织中质子的物理特征构成高对比度清晰影像。由于软组织中含水量与周邻组织不同,故能得到优质软组织影像。MRI检查关节,黏液囊,肌腱和韧带等,性能极佳,常用于回旋套病变和半月板撕裂的诊断。以钆(gadolinium)为对比剂,可使滑膜显影。MRI发现缺血性骨坏死,比CT和骨扫描都早。脊柱病时,MRI可以看到软组织情况,包括椎间盘、神经根和脊髓等。MRI的主要缺点是如有金属植入物,将影响成像质量,甚至成为对MRI的禁忌。检查可能引起幽闭恐怖症(claustrophobia),费用也高于CT,但它不接触电离辐射。

骨密度测定

骨密度测定(bone densitometry)常用于骨质疏松的检查,方法有二:双能X线吸收测定法(DEXA)和CT定量法(QCT)。前者是测定经骨吸收的低水平X线,计算骨密度;此法检查费用相对为低,可用来测定任何部位的骨密度。所得结果再与年龄和性别相当的对照组标准曲线比较。QCT是利用已知标准通过对所需部位的扫描来确定骨密度。此法检查的优点是还能测定松质骨(cancellous bone),而不是只限于外覆的骨皮质(cortical bone)。但患者要接受一些电离辐射,虽然辐射量比常规CT扫描时要低。

推荐阅读

Kane D, Balint PV, Sturrock RD. Ultrasonography is superior to clinical examination in the detection and localization of knee joint effusion in rheumatoid arthritis. J Rheumatol, 2003, 30: 966 – 971.

本文强调:即使是对一位有经验的风湿病专家而言,超声检查对膝关节积液的诊断和定位也比其他的临床检查为优。

Levine JS, Branch DW, Rauch J. Antiphospholipid antibody syndrome. N Engl J Med, 2002, 346: 752 – 783.

抗磷脂抗体综合征的全面综述,包括生物学、诊断、治疗和预后等内容。

Maiden NL, Hurst NP, Lochhead A, et al. Medically unexplained symptoms in patients referred to a specialist rheumatology service: Prevalence and associations. Rheumatology (Oxford), 2003, 42: 108 – 112.

作者等统计以原因不明性内科症状转至风湿病专家的病人中,约30%未发现明显风湿病。

Myckatyn SO, Russell AS. Outcome of positive antinuclear antibodies in individuals without connective tissue disease. J Rheimatol, 2003, 30: 736 – 379.

抗核抗体阳性而无结缔组织病的患者中,随访5年(中位数)发生结缔组织病的不到10%。

Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. Rheumatology (Oxford), 2003, 42: 244 – 257.

报告类风湿性关节炎时一种简便病变活动指数,是一种临床实用的可靠而敏感的方法。

van Tubergen A, Heuft-Dorenbosch L, Schulpen G, et al. Radiographic assessment of sacroiliitis by radiologist and rheumatologist: Does training improve quality? Ann Rheum Dis, 2003, 62: 519 – 252.

放射科和风湿科医师对骶髂关节炎放射线检查结果的评估,敏感度和特异性都有限,而且专家个人间差异很大,专业培训后亦无任何改善。

(王贯才 译;王小磊,吕媛媛 校)

第 275 章
结缔组织的结构和功能

Richard F. Loeser

结缔组织(connective tissue)是肌肉和骨骼系统的结构支架,还在各种脏器和组织中起支撑作用。人体很多重要结构,主要都是结缔组织构成的(表 275-1)。像关节软骨就是一种特化的致密结缔组织构成的,而无血管、神经及淋巴等参与。另如肌腱,韧带,椎间盘,筋膜等,也都是致密结缔组织构成的,只是在组织成分上,不同于软骨。骨既有致密也有疏松结缔组织,后者是为骨髓细胞提供支持,填充骨髓腔内空隙。脂肪组织(adipose tissue)也常被认为是一种特化的结缔组织,它既有代谢也有结构性功能。

结缔组织共同具有的特征是含有细胞(一般来自中胚层),并有丰厚的胞外基质(extracellular matrix)。胞外基质成分是由特定结缔组织中的细胞控制的,进而决定该组织的物理特征。结缔组织细胞类型很多,从成纤维细胞(fibroblast)到比较特化的细胞,前者见于皮肤、滑膜、肌腱、韧带和筋膜等处的结缔组织,后者如分别见于软骨和骨中的软骨细胞(chondrocytes)及成骨细胞(osteoblasts)(表 275-1)。基膜(basement membranes)是比较特殊形式的结缔组织,因为它们是由上皮和内皮细胞产生的,而不是间充质细胞(mesenchymal cells)。结缔组织基质是蛋白和其他大分子物构成的复杂混合体,各种类型结缔组织拥有的独特功能,实出于此。必须承受张力负荷的结缔组织(如肌腱),胶原纤维含量就很高,而必须对抗压缩作用的组织(如软骨),则含有大量蛋白聚糖(proteoglycan)。

由于结缔组织在人体内的分布很广,因此侵害结缔组织胞外基质的疾病,常有系统效应。这些结缔组织病可分为 3 大类:为某一结缔组织蛋白编码的基因内突变引起的疾病(如 Marfan 综合征);主要发生在结缔组织的炎症性(有时是自身免疫性)疾病(如类风湿性关节炎);常与衰老有关的变性类疾病(如骨关节炎)。对各种结缔组织组成有一基本认识,了解这种组成是如何关系到结构与功能的,对认识筋骨和结缔组织病的临床表现和处理原则有重要意义。

结缔组织的蛋白和高分子物

不同类型结缔组织在胞外基质构成的蛋白和高分子的含量及特异型上各有不同。胞外基质成分可分为胶原、蛋白聚糖、弹性蛋白及其他非胶原性糖蛋白等类。这些胞外基质成分不但为形成组织提供支撑,更重要的是,建立了有着丰厚信息的环境,成为结缔组织细胞的外部提示。细胞内信息传递是从胞外基质成分与细胞表面受体相互作用开始的,调节很多重要过程,包括细胞生长、分化和生存以及基质的再塑。整合素(整联蛋白)(integrins)是因其能把胞外基质与胞内细胞骨架整合而得名的,它们是一大类重要的细胞表面受体,能识别和结合很多不同胞外基质蛋白,促成细胞内信号传导。胞外基质蛋白产生的信号与可溶性介质产生的信号整合,也在基质出现,包括生长因子和细胞因子等。在功能正常的结缔组织中,细胞、胞外基质蛋白和可溶性介质的协同作用极为完善,使组织得到很好的维护,也使组织能够适应物理及生物机械需要方面的改变。

胶原

胶原(collagen)是胞外基质的主要成分,也是人体含量最多的蛋白,约占全身蛋白总量的 25% ~ 30%。胶原是三螺旋蛋白形成的,即 3 条称为 α 链的多肽链相互环绕形成胶原分子。α 链富含脯氨酸(proline)和甘氨酸(glycine),在构成多肽链的螺旋构象上起重要作用。脯氨酸的环形结构,使它在螺旋中起稳定作用。甘氨酸是最小的氨基酸,在多肽链中每隔两个位点即有一个甘氨酸,使三螺旋内部结构非常

表 275-1

各种含有结缔组织的结构

结构	功能	细胞	关键基质成分
脂肪组织	储存能量,保护脏器	脂肪细胞,成纤维细胞	精细网状纤维
基膜	支持和滤过障壁	上皮和内皮细胞	Ⅳ型胶原,层连蛋白
骨	骨性支持,产生血细胞	成骨细胞,破骨细胞,骨细胞	Ⅰ型胶原,骨钙蛋白,骨涎酸蛋白,羟灰石
软骨	使关节能活动,传送负荷	软骨细胞	Ⅱ型胶原,聚集蛋白聚糖
真皮	支持和回弹	成纤维细胞	Ⅰ型胶原,弹性蛋白
韧带	连接骨与骨	成纤维细胞	Ⅰ型胶原,小 PG
肌腱	支持肌肉与骨	成纤维细胞	Ⅰ型胶原,小 PG
基质	脏器支持	成纤维细胞,脏器特异细胞	Ⅰ型、Ⅵ型胶原,纤连蛋白
滑膜	关节内衬,产生滑液	成纤维细胞,巨噬细胞	Ⅰ型、Ⅲ型胶原
血管壁	血管的结构性支架	血管平滑肌细胞	Ⅲ型胶原,弹性蛋白

PG = 蛋白聚糖。

紧密。如果由于突变使甘氨酸被一大得多的氨基酸所取代,就会使三螺旋结构受到破坏。翻译后修饰包括胶原分子加工期间发生的特定脯氨酸和赖氨酸(lysine)残基羟化,在稳定胶原结构和形成链间与链内交联(cross-links)上都有重要作用。

为胶原 α 链编码的胶原基因在 30 个以上,各型胶原的特定 α 链结合成至少 19 种不同胶原。胶原可按结构和功能分类(表 275-2)。纤丝胶原(fibrillar collagen)(Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅴ、Ⅺ型胶原)中,各胶原分子以交错有序方式充实为胶原纤丝(原纤维),高倍镜下可见典型带型。N 端和 C 端前肽(propeptides)在前胶原(procollagen)分子上出现,并经蛋白水解脱除,形成成熟的胶原后,就在细胞外形成纤丝。纤丝再聚集为纤维(fibers)。胶原纤丝中进一步形成交联,使结构更为强化。这些相当坚实的绳索样结构,也使结缔组织得到抗张强度。纤丝相关胶原(Ⅸ、Ⅻ、ⅩⅣ型胶原)有助于胶原纤丝的形成和稳定。与纤丝胶原不同,这类胶原的三螺旋结构有中断区,使胶原分子能变弯曲,因而称为**三螺旋结构中断的纤丝相关胶原**(fibril-associated collagens with interrupted triple helixes)。Ⅳ型胶原是典型基膜胶原,聚集形成基膜的结构性支架。

各结缔组织中的胶原类型和数量,对组织功能有重要影响。像骨、肌腱和软骨这些必须承受很大生物力学作用的组织,是以大量长纤丝胶原充实的,骨和肌中主要是Ⅰ型纤维,软骨中是Ⅱ型纤维。疏松结缔组织如基膜和脏器间质,经受的机械作用力小得多,而是需要可使分子更快扩散的基质,因此它们所含集合或固定型胶原较多,纤丝胶原较少。近来通过特定胶原基因与人类疾病表型相关性的研究以及对转基因小鼠(transgenic mice)基因破坏后的表型研究,已使我们对胶原功能的认识更为提高(表 275-2)。这方面的例证如Ⅰ型胶原突变所致"脆骨病"(brittle-bone disease)和成骨不全(osteogenesis imperfecta),Ⅱ型胶原突变所致过早出现的骨关节炎,Ⅲ型胶原突变所致Ⅳ型 Ehlers-Danlos 综合征时的血管和脏器壁脆弱。胶原生成过多也能破坏组织功能,一般是发生组织纤维化(如硬皮病时)。此外,结缔组织脆弱还可能是由于胶原和交联生成不足,如维生素 C 缺乏的坏血病(scurvy)时。维生素 C(抗坏血酸)是修饰前胶原中特定脯氨酸和赖氨酸残基所需的辅因子,缺乏此物可使胶原分泌和交联减少,稳定性减低。

蛋白聚糖

这些基质高分子,核心是蛋白,并有短寡糖(oligosaccharides)和糖胺聚糖(glycosaminoglycans)的长链共价相连。按糖胺聚糖类型和长度以及蛋白核心的序列与长度,可把蛋白聚糖分为很多类别。硫酸软骨素(chondroitin sulfate)、硫酸角蛋白(keratin sulfate)、硫酸肝素(heparin sulfate)和硫酸皮肤素(dermatan sulfate)是由重复双糖单元构成的糖胺聚糖的4种不同形式。糖胺聚糖上的硫酸基造成高度负电荷环境,而有亲水性。因此含有大量蛋白聚糖的结缔组织,与蛋白聚糖结合的水量也较大。除水外,蛋白聚糖还与阳离子蛋白结合,有时它是生长因子,组织能把生长因子储存在基质里,即缘于此。

聚集蛋白聚糖(aggrecan)是软骨中分子量极大(>200 000 kD)的蛋白聚糖,核心蛋白的氨基酸在200 以上,连接的硫酸软骨素长链约 100 条,还有约30 条较短的硫酸角蛋白链和约 50 条寡糖短链。核心蛋白聚糖(decorin),双糖链蛋白聚糖(biglycan),

表 275-2

结缔组织的胶原

胶原类型	链	分子	组织分布	突变引起的部分疾病
纤丝胶原				
I	α1(Ⅰ)	[α1(Ⅰ)]$_2$α2(Ⅰ)	皮肤,骨,肌腱,脏器,关节囊,动脉	成骨不全;Ehlers-Danlos ⅦA 型
	α2(Ⅰ)	[α1(Ⅰ)]$_3$		
Ⅱ	α1(Ⅱ)	[α1(Ⅱ)]$_3$	软骨,玻璃体液	Stickler 综合征,骨关节炎
Ⅲ	α1(Ⅲ)	[α1(Ⅲ)]$_3$	皮肤,血管,子宫	Ehlers-Danlos Ⅳ型,主动脉瘤
V	α1(Ⅴ)	[α1(Ⅴ)]$_3$	皮肤,血管,胎盘,绒毛膜,子宫	
	α2(Ⅴ)	[α1(Ⅴ)]$_3$α2(Ⅴ)		
	α3(Ⅴ)	α1(Ⅴ)α2(Ⅴ)α3(Ⅴ)		
Ⅺ	α1(Ⅺ),α2(Ⅺ)	α1(Ⅺ)α2(Ⅺ)α1(Ⅱ)	软骨	
基膜胶原				
Ⅳ	α1-α5(Ⅳ)	[α1(Ⅳ)]$_2$α2(Ⅳ)	基膜	Alport 综合征
三螺旋结构中断的纤丝相关胶原(FACIT)				
Ⅸ	α1-α3(Ⅸ)	α1(Ⅸ)α2(Ⅸ)α3(Ⅸ)	软骨,椎间盘	椎间盘变性类疾病,骨关节炎
Ⅻ	α1(Ⅻ)	[α1(Ⅻ)]$_3$	肌腱,韧带,其他软组织	
XIV	α1(XIV)		普遍性	
成网胶原				
Ⅷ	α1(Ⅷ),α2(Ⅷ)		角膜,血管	
X	α1(Ⅹ)	[α1(Ⅹ)]$_3$	骺软骨	脊椎干骺端结构不良
三螺旋结构中断的长链固定纤丝胶原				
Ⅶ	α1(Ⅶ)	[α1(Ⅶ)]$_3$	固定纤丝	大疱性表皮松解
其他				
Ⅵ	α1-α3(Ⅵ)	α1(Ⅵ)α2(Ⅵ)α3(Ⅵ)	软骨,间质	
XIII	α1(XIII)		皮肤,肠	

纤调蛋白(fibromodulin)和透明素(lumican)等是小蛋白聚糖,蛋白核心短得多(30～60 kD),糖胺聚糖侧链也较少。小蛋白聚糖与胶原相互作用,调节胶原纤丝的形成,还有助于胶原网的稳定。现在对它们的功能虽尚未完全了解,但考虑到它们除胶原外还能与基质分子结合,以及对生长因子的亲和性,估计还会有其他作用。

透明质酸(hyaluronic acid)是非磺化糖胺聚糖,线性多聚体链极长。透明质酸是软骨细胞和滑膜细胞产生的,滑液黏性主要由于此物。但与其他糖胺聚糖不同,透明质酸不与蛋白核心相连,因此不被直接用于蛋白聚糖的形成。但在软骨中,透明质酸链通过与聚集蛋白聚糖核心蛋白 N 端的球蛋白部分和称为连结蛋白(link protein)的另一小蛋白非共价互动,而与聚集蛋白聚糖分子结合。由此产生高分子复合物,含聚集蛋白聚糖分子 100 以上,与透明质酸长链一一相连,由于糖和水含量高,故在软骨中形成凝胶样物。

蛋白聚糖聚集体使关节软骨具有弹性。关节负重时软骨受压,水分被挤出蛋白聚糖,糖胺聚糖上的负电荷靠近,故可由电荷排斥作用使压缩不致过甚。负重解除后,水分返回蛋白聚糖,形成的液流也是细胞所受生物力学等刺激的一部分。液体流动还有助于营养物在组织中的流通,这对关节软骨特别重要,因为它的营养主要须由滑液扩散。聚集蛋白聚糖周围的胶原纤维网,还能使蛋白聚糖肿胀不致超限,这样产生的软骨内肿胀压,也有助于对抗压缩。

非胶原纤丝蛋白

弹性纤维(elastic fibers)是由弹性蛋白和蛋白构成的,这些纤维常被称为微纤丝(微原纤维)(microfibrils),如微纤丝蛋白(fibrillin)等,因为它们比典型胶原纤丝要小得多。弹性纤维必须对抗反复牵张和变形作用,并能恢复到弛缓状态。原弹性蛋白(tropoelastin)是弹性蛋白的前体,有几种细胞合成此物,包括血管平滑肌细胞和真皮成纤维细胞,血管壁和皮肤的弹性即缘于此。弹性蛋白在肺中也有类似作用。像胶原一样,弹性蛋白的链间和链内交联,也有助于弹性纤维的稳定和强度,虽然在硬度上弹性纤维是不如胶原纤维的。弹性蛋白中的很多交联,是由原弹性

蛋白中两种特殊氨基酸的羟化形成的,这两种氨基酸是锁链素(desmosine)和异锁链素(isodesmosine)。微纤丝蛋白是由几种弹性组织形成的,主动脉、晶体悬韧带和骨膜中含量尤多。在人们发现 Marfan 综合征的病因大多是由于微纤丝蛋白突变以前,微纤丝蛋白一直是鲜为人知的。

非胶原性糖蛋白

除蛋白聚糖外,结缔组织中还有很多非胶原基质的糖蛋白,它们中间很多在组织学上有时也被称为"基质"(ground substance)。英文字面有"地面材料"的意思,但是这种相当低调的描述,无论如何不能被人认为只是起到填充和把组织扰合在一起的作用。恰恰相反,它们是在积极参与组建前述信息丰厚的环境。这类蛋白包括纤连蛋白(fibronectin),玻连蛋白(vitronectin),骨桥蛋白(osteopontin),层连蛋白(laminin),血小板反应蛋白(thrombospondin)等。全身各处结缔组织中,大多都有纤连蛋白。层连蛋白主要在基膜,骨桥蛋白以软骨和骨中含量较多。所有这些蛋白都通过细胞表面特异受体与细胞结合,以利细胞与基质的连接。这些蛋白还与其他基质蛋白如胶原、蛋白聚糖等相互作用,使细胞与胞外基质的整合进一步加强。非胶原糖蛋白通过与细胞受体及其他基质蛋白的相互作用,在组织形态发生以及组织修复和重塑中发挥作用。此外,在其他活动如肿瘤生长及转移中也有影响。

表 275-3

胞外基质组分的细胞表面受体

受体	配体
CD44	透明质酸类
多配体聚糖(1~4)	腱生蛋白,纤连蛋白,成纤维细胞生长因子(FGF)
整联蛋白	
α1β1	胶原,层连蛋白,软骨,基质蛋白
α2β1	胶原,层连蛋白,软骨黏素
α3β1	层连蛋白,纤连蛋白,胶原,表皮整联配体蛋白
α4β1	纤连蛋白,VCAM-1
α5β1	纤连蛋白
α6β1	层连蛋白
α7β1	层连蛋白
α8β1	腱生蛋白,肾连蛋白,纤连蛋白,玻连蛋白
α9β1	层连蛋白,胶原,腱生蛋白
α10β1	胶原
αVβ1	纤连蛋白,玻连蛋白
αVβ3	玻连蛋白,纤维蛋白原,骨桥蛋白,纤连蛋白,血小板反应蛋白
αVβ5	玻连蛋白,纤连蛋白
αVβ6	纤连蛋白,腱生蛋白
αVβ8	玻连蛋白,层连蛋白,胶原,纤连蛋白

其他基质蛋白

结缔组织中还有很多基质蛋白,如腱生蛋白(tenascin),骨连蛋白,基质 Gla 蛋白,骨钙蛋白(osteocalcin)等,作用虽尚未完全了解,但重要性未必更差。基质 Gla 蛋白和骨钙蛋白骨中都有,前者还见于软骨和其他软组织(如血管壁)。二者都需以还原型维生素 K 为译后羟化反应的辅因子,这是蛋白与阳离子结合的重要反应。华法林(warfarin)抑制维生素 K 还原,即能干扰此反应,这与凝血因子的情况是一样的。华法林孕妇禁用,因为已发现本品能引起胚胎病,包括骨形成异常,可能是华法林对基质 Gla 蛋白和骨钙蛋白的影响所致。

胞外基质蛋白受体

结缔组织细胞的几种不同类型细胞表面受体与胞外基质蛋白结合。主要受体类型有整联蛋白(integrins),CD44,蛋白聚糖族受体如多配体聚糖(syndecans)等(表 275-3)。表达 CD44 的有几种结缔组织细胞和非结缔组织细胞如淋巴细胞。结缔组织细胞上的 CD44 是透明质酸钠(hyaluronan)的主要受体,它与此物结合,对某些结缔组织细胞(如软骨细胞)凝胶样胞周膜的形成,特别重要。多配体聚糖有一跨膜蛋白核心,硫酸肝素蛋白聚糖是以此与胞外域连接的。蛋白聚糖结合的生长因子如成纤维细胞生长因子。多配体聚糖似还与整联蛋白互动,调节整联蛋白功能。

整联蛋白是胞外基质受体中最大一族,已发现是很多基质蛋白的主要受体,如胶原,纤连蛋白,玻连蛋白,骨桥蛋白,血小板反应蛋白等(表 275-3)。整联蛋白是由一个 α 和一个 β 亚单位构成的杂二聚体跨膜蛋白。已知整联蛋白在20 种以上,由 14 种 α 和至少9 种 β 亚单位组成。整联蛋白有两大亚族,介导细胞与胞外基质的相互作用,即 βⅠ 亚族和 αⅤ 亚族。胞外基质蛋白结合特异性是由 α 和 β 亚单位决定的,虽然与同一基质蛋白的不止一种类型的整联蛋白,常在蛋白内的不同位点结合。像 α1β1,α2β1,

α3β1，α10β1 等整联蛋白，都能与胶原结合，而 α3β1，α4β1，α5β1，αⅤβ3 等整合蛋白，则都能与纤连蛋白结合。各型整联蛋白也能与一种以上不同类型的胞外基质蛋白结合，如 αⅤβ3 就能与玻连蛋白、骨桥蛋白和纤连蛋白结合。

各种结缔组织细胞表达的整联蛋白组，至少部分受胞外基质中蛋白混合体调节。整联蛋白表达和对基质配体的亲和性，可因基质提示而改变，包括生长因子和细胞因子的刺激作用。各种整联蛋白的确切作用，现已成为很多研究部门的关注热点。对骨的研究发现破骨细胞上的 αⅤβ3 整联蛋白在这些细胞吸收骨质上有重要作用。因此现正就 αⅤβ3 化学抑制剂治疗骨质疏松问题，进行早期临床试验。

胞外基质蛋白与整联蛋白结合，激活很多信号转导通路，调节细胞对基质的反应，包括基因表达的改变。在位点形成的信号复合物，常被称为局灶性粘连，整联蛋白与胞外基质在此密切接触。信号复合物包括几种酪氨酸和丝氨酸－苏氨酸激酶、磷酸肌醇和花生四烯酸通路活化，以及离子流通等。细胞信号系统的激活与细胞骨架结构改变是偕同发生的，而且关系密切。整联蛋白就是以这种方式，介导需要细胞结构作出改变的生物过程，如细胞移动和创伤修复等。有些细胞必需附着在某一基质上才能生存，而整联蛋白就能提供这方面的信号，以利细胞的生存。考虑到整联蛋白在有关结缔组织发育、修复和重塑中的重要作用，预料对整联蛋白功能的研究将为了解结缔组织在健康和疾病时的作用，提供很多新的重要信息。

结缔组织特化结构

软骨

软骨有几种不同类型，包括透明软骨，弹性软骨，纤维软骨等。透明软骨中，关节软骨位于骨端，可使关节从事正常的平稳滑动。弹性软骨的弹性比透明软骨大，见于外耳和会厌。纤维软骨见于半月板和韧带在骨的附着处或肌腱包绕骨性滑车处。软骨只有一种细胞，即软骨细胞，软骨基质的合成和分解，皆出于此。正常成人软骨中，细胞分裂极少或无，因此现有软骨细胞的存在将持续终生。

软骨的胞外基质极为丰厚，细胞含量只占其 2% ~5%。基质中有大量Ⅱ型胶原，还有聚集的大蛋白聚糖（聚集蛋白聚糖）。由于聚集蛋白聚糖中水含量很高，因此软骨中 70% ~80% 都是水分。关节软骨必须抵御关节负重时的压缩力，因此聚集蛋白聚糖含量高是很合适的。软骨浅表部位的胶原纤维排列是与组织表面平行的，以抵御运动时关节面产生的剪力。软骨表面极为光滑，摩擦系数极小（低于冰与冰对滑时），这在保持关节活动的平滑、迅速上是极端重要的。软骨细胞和滑膜细胞产生的浅表区带蛋白（superficial zone proteins），可能起到重要作用。软骨受损时，正常运动即受干扰，但不会直接引起疼痛，因为它没有神经供应。关节炎时发生的疼痛，是由于其他组织如骨、滑膜和关节囊内的病理改变。

肌腱和韧带

肌腱把肌肉连接在骨上，韧带则是连接骨与骨的。二者都是结缔组织，都要抵御运动时产生的高张负荷。肌腱把肌肉收缩产生的力传送到骨，引起运动。韧带的作用是稳定关节，能从事一定程度和方向的运动，而不会在骨与骨间发生过度移位。肌腱和韧带中成纤维细胞，合成和维护基质，肌腱和韧带中Ⅰ型胶原含量极高，以填充密集的平行长纤维出现。非胶原蛋白有蛋白聚糖如核心蛋白聚糖（decorin）和双糖链蛋白聚糖（biglycan），它们比软骨中聚集蛋白聚糖小得多，因此水含量也较少。

滑膜

滑膜衬托动关节，由疏松结缔组织构成，正常关节内大多只有几层细胞厚。但与软骨不同，滑膜有血管、淋巴管和神经。软骨营养主要来自滑膜，滑液中的主要组分包括透明质酸，也都是滑膜产生的。滑膜基质中有两种细胞，即成纤维细胞（有时称为 B 型滑膜细胞）和巨噬细胞（A 型细胞），前者产生基质蛋白，后者清除细胞碎屑和可能闯入的任何微生物。滑膜是关节发炎的主要部位，可因居留细胞的增生和循环中炎症细胞物涌入而增厚。炎症性关节炎时，滑膜成纤维细胞活化，产生的酶如基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase；MMP）可使关节组织降解，炎症细胞产生的细胞因子如肿瘤坏死因子-α 和白介素（IL）-1，则可促使 MMP 产生，推动炎症过程。

椎间盘

椎间盘（intervertebral disks）协助运动，使脊柱具

有可屈性,它由在内的髓核(nucleus pulposus)和在外的纤维化外环两种不同组织构成,二者之间是中间区。外环区有血管,但髓核无血管,只能由扩散取得营养。纤维环是比较致密的结缔组织,提供结构性支持,髓核的水含量较多,更像凝胶。椎间盘含Ⅰ、Ⅱ型胶原,还有蛋白聚糖,包括聚集蛋白聚糖,主要见于髓核。此处细胞更像软骨细胞,而外纤维区的细胞更像成纤维细胞。成年时髓核中细胞数极少,加之随着衰老而发生的改变(见后文),使它很易发生变性,基质受损时也不能修复。

与衰老有关的结缔组织改变

衰老对结缔组织的结构和功能都有重要影响。结缔组织的一般衰老性改变如对丝裂原反应的减低和合成功能的减低,生长因子刺激细胞的反应也是减低的。胞外基质中聚集的是已发生饰变(有时是降解)的基质组分。基质改变似使衰老的结缔组织抵御张力的能力减低,弹性下降。弹性蛋白也因老年性改变而使组织丧失弹性。这些改变使得老人的结缔组织更易受到损伤,而对损伤的修复则更难,这就是老年性病变发生的基础。

胶原中发生与衰老有关的非酶糖基化改变的证据,正在增多,发生在几种不同的结缔组织中,包括软骨,肌腱,韧带,椎间盘等。由于胶原的半衰期极长(软骨中Ⅱ型胶原估计在百年以上),含有晚期糖基化终末产物的胶原不断聚集,它们也会形成链内和链间交联,使胶原纤维变硬。胶原硬度增加,使得老人的韧带和肌腱弹性减低。但是胶原虽因年老而变硬,对张力的抗力却似减低,因此变得更为脆弱。

蛋白聚糖的大小和硫化也因衰老而改变,使得与水结合的能力减低,也是结缔组织老年性水含量减少的由来。这种老年性水含量减少,已在关节软骨和椎间盘中作过测定。水含量减低使它对压缩的反应削弱。椎间盘水含量减少,加之胶原非酶糖基化交联的增多,故老人发生椎间盘突出的较少,而发生椎间盘变性的较多。但除纤维胶原和大蛋白聚糖外,对基质蛋白的年龄相关性改变所知尚少。有些结缔组织中的纤连蛋白老年时增多,有何影响现仍未详。

结缔组织降解

结缔组织要对损伤进行修复和重塑,还要生长和在特定组织部位针对生物力学作用发生相应改变。结缔组织的修复和重塑,需要脱除一些组织成分,代之以新的组分。皮肤创口愈合,细胞须进入损伤区,基质降解则有利于细胞迁徙。为此需要一系列能使胞外基质蛋白降解的酶类作用(表275-4)。它们是结缔组织细胞产生和释出的,并在局部使特定基质组分降解。有些病变如骨关节炎和类风湿性关节炎时,由于基质降解酶产生过多,超过取代所失基质组分的能力,最终导致组织破坏和丧失。

MMP族是基质降解酶中的最大一族,它们有共同的功能域,活力需有锌,都在中性pH时作用。MMP直接释入胞外基质,有些MMP(如膜型MMP)直接固定于细胞。MMP-1、MMP-8和MMP-13都是胶原酶,是使天然胶原降解的主要酶;MMP-2和MMP-9

表275-4

基质降解酶

蛋白酶	底物
基质金属蛋白酶(MMP)	
MMP-1,MMP-8,MMP-13(胶原酶1,2,3)	纤丝胶原,聚集蛋白聚糖,纤连蛋白
MMP-3,MMP-10,MMP-11(溶基质素1,2,3)	蛋白聚糖,前胶原酶,纤连蛋白
MMP-2,MMP-9(明胶酶A,B)	变性胶原,聚集蛋白聚糖,纤连蛋白
MMP-7(基质裂解蛋白)	酶原,纤连蛋白,其他基质蛋白
MMP-12(巨噬细胞弹性蛋白)	弹性蛋白,纤连蛋白,层连蛋白
MMP-14,MMP-15,MMP-16,MMP-17(MT1-MT4-MMP)	前胶原酶
ADAM-17(TACE)	肿瘤坏死因子
ADAMTS-4,ADAMTS-5(聚集蛋白聚糖酶1,2)	聚集蛋白聚糖
丝氨酸蛋白酶	
纤溶酶	纤维蛋白,前MMP
纤溶酶原活化物	纤溶酶原
中性粒细胞弹性蛋白酶	弹性蛋白
半胱氨酸蛋白酶	
半胱氨酸蛋白酶K	Ⅰ型胶原
半胱氨酸蛋白酶B	广泛特异性
天冬氨酸蛋白酶	
半胱氨酸蛋白酶D	聚集蛋白聚糖,变性胶原
胃蛋白酶	广泛特异性

MT-MMP=膜型MMP;ADAM=分解蛋白和金属蛋白酶;TACE=肿瘤坏死因子-α;ADAMTS=ADAM并有一血小板反应蛋白单元。

仿 Mort JS, Poole AR. Mediators of inflammation, tissue destruction, and repair. D. Proteases and their inhibitors. In Klippel JH (ed). Primer on the Rheumatic Disease. 12th ed. Atlanta: Arthritis Foundation, 2001, pp 72-81.

是明胶酶(gelatinase),可使变性胶原降解。MMP-3、MMP-10 和 MMP-11 是溶基质素(stromelysins),降解非胶原蛋白如蛋白聚糖和纤连蛋白,MMP-12 则为弹性蛋白酶作用。膜型 MMP 能激活细胞表面的其他 MMP。近来发现的 MMP 族中成员有 ADAM(分解蛋白 α 及金属蛋白酶各一)和 ADAMTS(ADAM 并有一血小板反应蛋白单元)。ADAM-17 又名 TACE(肿瘤坏死因子-α 转化酶),因为它能使肿瘤坏死因子-α 裂解为一活性形式。此外,ADAMTS 还利用血小板反应蛋白单元与蛋白聚糖相互作用,成为这些酶的底物。ADAMTS-4 和 ADAMTS-5 都是聚集蛋白聚糖,已证明能使作为大蛋白聚糖的聚集蛋白聚糖分解。

正常情况下 MMP 以前肽区保持灭活状态,而以活性部位与锌结构部相互作用。前肽被其他 MMP 或其他蛋白酶族成员裂解,活性酶即可释出。胞外基质中,MMP 特异抑制物包括金属蛋白酶的组织抑制物(TIMP),还能对 MMP 活力作进一步调控。MMP 和 TIMP 表达,是在细胞因子、生长因子和基质组分(有时还有 MMP 对蛋白降解的片段)等的转录层面调节的,在基质重塑时形成反馈环。

其他基质降解酶还有丝氨酸蛋白酶(包括纤溶酶〈plasmin〉和弹性蛋白酶〈elastase〉),天冬氨酸蛋白酶(包括胃蛋白酶〈pepsin〉和半胱氨酸蛋白酶 D〈cathepsin D〉),半胱氨酸蛋白酶(包括木瓜蛋白酶〈papain〉和半胱氨酸蛋白酶 B,C,L,K,S)。纤溶酶原(plasminogen)裂解产物纤溶酶,可使 MMP 前肽裂解,促使 MMP 活化。弹性蛋白酶常为中性粒细胞产物,可使弹性蛋白和一些纤丝胶原降解。半胱氨酸蛋白酶 K 现知是骨吸收的关键介质,在破骨细胞波动边缘的酸性环境下,促使胶原裂解。像 MMP 一样,这些蛋白酶的产生和分泌,也受来自生长因子、细胞因子和基质组分的信号调控。也就是说,在控制组织完整性和对损伤的反应上,保持着精密的内在平衡。而在可使结缔组织受到破坏的病理状态下,平衡就会受到破坏。

科研的进步,人们对结缔组织生物学认识的提高,已把这些知识应用于新疗法的开发上,如抗肿瘤坏死因子-α 和白介素-1 拮抗剂不但用于减轻结缔组织中的炎症,还要制止组织破坏。生长因子能刺激修复,现正研究用于慢性创口、骨缺损不愈合和软骨损害的治疗。MMP 及其基质降解酶的小分子抑制剂也在积极开发和早期试验中。此外,组织工程的进步,很多结缔组织损害的重建或取代也应成为可能。骨髓和某些结缔组织(包括脂肪组织)中的未分化间充质前体细胞,可能在体外诱导分化为产生骨、软骨、肌肉或脂肪组织的细胞(视培养条件而定)。这些令人振奋的进步,无疑会使很多累及结缔组织的常见病变得到更好治疗。

推荐阅读

Bornstein P, Sage EH. Matricellular proteins: Extracellular modulators of cell function. Curr Opin Cell Biol, 2002, 14:608 - 616.

复习细胞外基质蛋白及其在细胞与基质间的协调作用。

Kresse H, Schonherr E. Proteoglycans of the extracellular matrix and growth control. J Cell Physiol, 2001, 189:266 - 274.

讨论蛋白聚糖调节细胞功能的机制,包括它们与生长因子的相互作用。

Miranti CK, Brugge JS. Sensing the environment: A historical perspective on integrin signal transduction. Nat Cell Biol, 2002, 4: E83 - E90.

讨论整联蛋白调节细胞功能的机制,对细胞与细胞外基质生物学领域亦有充分评述。

Myllyharju J, Kivirikko KI. Collagens and collagen-related diseases. Ann Med, 2001, 33:7 - 21.

有关结缔组织和胶原基因突变所致病变时各种类型胶原的综述。

Vu TH, Werb Z. Matrix metalloproteinases: Effectors of development and normal physiology. Genes Dev, 2000, 14:2123 - 2133.

复习基质降解酶中基质金属蛋白酶族及其在结缔组织细胞外基质再塑过程中的作用。

(王贯才 译;王小磊,吕媛媛 校)

第 276 章

结缔组织的遗传性疾病

Reed E. Pyeritz

黏多糖病

定义

蛋白聚糖(proteoglycan)是细胞外基质(ECM)和细胞表面广泛存在的成分,也是人体最大和最复杂的分子之列。蛋白聚糖由蛋白核心和共价相连的糖胺聚糖(GAG;即黏多糖)构成,后者有几种类型,即硫酸皮肤素(dermatan sulfate),硫酸肝素(heparan sulfate),硫酸角质素(keratan sulfate),硫酸软骨素(chondroitin sulfate)等。以上四种多聚糖分子都是由溶酶体中蛋白核心裂解出来的,以后再加上透明质酸钠(缺一蛋白核心的GAG),再在溶酶体中通过10种酶逐步分解。这些酶中任何一种缺陷,都会造成GAG代谢物在溶酶体中的聚积,而使细胞生理受到深重影响。这些分解酶缺乏的表型即黏多糖病(mucopolysaccharidoses;MPS),可分为7种类型(表267-1)。还有几种称为黏脂糖病(mucolipidoses;ML),是由于溶酶体酶译后修饰的遗传缺陷,临床表现与MPS相同。

病因和发病机制

除MPS Ⅱ(Hunter综合征)是X连锁外,这些病变都是常染色体隐性遗传。所有MPS都是GAG代谢中特定步骤中单个溶酶体酶缺乏引起的。GAG分解代谢进行到需要缺陷酶作用的步骤时,正常代谢即难以为继。虽然还能有一点非特异性分解发生,因此尿中可有分解的GAG排出,并可用于诊断,但GAG裂解物仍将在间充质细胞、内皮细胞以及多数病例的神经元等溶酶体内聚集,引起广泛的进行性细胞功能障碍和临床影响。溶酶体酶通过译后添加甘露糖6-磷酸(mannose 6-phosphate),而作用于溶酶体。缺乏分解此反应首步的磷酸转移酶(phosphotransferase),就不能使所有GAG分解。正常情况下,分解代谢的酶应向溶酶体内转移,现在则是由细胞分泌出来,血浆中酶浓度异常增高,可用于ML的诊断。

流行率

所有MPS都罕见,每100 000人中不到1例,无种族差异。

病理

所有MPS和ML的病理表现都随年龄增长而加重,有些从发育早期即已出现。宏观解剖标志是肝脾大,由于**多发性骨发育不良**(dysostosis multiplex)的明显骨发育障碍,造成身材短小,胸廓畸形,气道和动脉增厚、狭窄,面容粗陋。有些病变时智障可甚突出,但脑可能只有交通性脑积水所致脑室扩大的表现。间质细胞的胞质中充满似为空虚的空泡,它们都是溶酶体,所含GAG已在固定时被清除。细胞培养可见溶酶体高度增大,颗粒性物质充斥。重型ML可见致密内涵体,通称Ⅰ**细胞病**(Ⅰ-cell disease)。

临床表现

表276-1中各病临床表现的轻重都有很大差异,正是鉴于这一特点,有人分类是把不同病变归属到某一MPS和ML型内,其实可能是连续体系中的终端。有些病变如Hurler综合征,重型Hurler综合征,ML Ⅱ等,患儿青春期即可夭亡;有些病变则能幸存至成年,本文着重讨论这类病变。

轻型MPS Ⅰ即Scheie综合征,可能要到成年

表 276-1

黏多糖病(MPS)和黏脂病(ML)

类型	通用名	临床特征	遗传	OMIM*	酶缺陷
MPS ⅠH	Hunter 综合征	DM 及身材短小;MR;角膜混浊;HS;心脏病;儿时夭亡	AR	252800	α-L-艾杜糖酶
MPS ⅠS	Scheie 综合征	面容粗陋;关节僵硬;角膜混浊;主动脉瓣病;智能及寿命正常	AR	252800	α-L-艾杜糖酶
MPS Ⅱ	Hunter 综合征	重型:面容粗陋;DM 及身材矮小;HS;MR;无角膜混浊;青春晚期前夭亡 轻型:面容粗陋;身材矮小;智能正常;可活至成年	XL	309900	艾杜糖硫酸酯酶
MPS ⅢA	Sanfilippo 综合征 A 型	重度 MR 及活动亢进;轻度躯体改变	AR	252900	类肝素硫酸酯酶
MPS ⅢB	Sanfilippo 综合征 B 型	重度 MR 及活动亢进;轻度躯体改变	AR	252920	α-N-乙酰葡萄糖胺酶
MPS ⅢC	Sanfilippo 综合征 C 型	重度 MR 及活动亢进;轻度躯体改变	AR	252930	乙酰辅酶 A-α-葡萄糖胺转乙酰酶
MPS ⅢD	Sanfilippo 综合征 D 型	重度 MR 及活动亢进;轻度躯体改变	AR	252940	N-乙酰葡萄糖胺 6-硫酸酯酶
MPS ⅣA	Morquio 综合征 A 型	身材矮小及骨发育异常,齿状突发育不良和脊髓病;角膜混浊;智力正常;心瓣膜病	AR	253000	半乳糖 6-硫酸酯酶
MPS ⅣB	Morquio 综合征 B 型	同 MPS ⅣA	AR	253010	β-半乳糖苷酶
MPS Ⅵ	Maroteaux-Lamy 综合征	DM 及身材矮小;角膜混浊;智力正常;主动脉瓣狭窄;白细胞包涵体;重型有脑积水	AR	253200	N-乙酰半乳糖胺
MPS Ⅶ	Sly 综合征	DM;HS;差异很大,包括 MR	AR	253220	β-葡萄糖醛酸酶
MPS Ⅸ	—	身材矮小,关节周围软组织肿块	AR	601492	透明质酸酶
ML Ⅱ	Ⅰ细胞病	与MPS ⅠH 相似而更重,有细胞包涵体;无黏多糖尿	AR	252500	UDP-乙酰葡萄糖胺;溶酶体酶
ML Ⅲ	假 Hurler 多种营养障碍	身材矮小,轻度 DM;关节僵硬,关节病,面容粗陋;MR 不一但为轻度;可活至成年	AR	252500	同 ML Ⅱ

* 在线人类孟德尔遗传(OMIM)条目。McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD), 2000. World Wide Web URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omin/.
AR = 常染色体隐性;DM = 多发性骨发育不良;HS = 肝脾大;MR = 智力障碍;XL = X 连锁。

期才被诊断,患者关节僵硬,并有角膜混浊,青光眼,腕管综合征,主动脉瓣病等症候。身材和智能皆无影响。健康上主要问题是心瓣膜受累,脑膜增厚(可致脊髓病),上气道增厚(可致阻塞症状和睡眠性呼吸暂停)。

轻型 MPS Ⅱ 即 Hunter 综合征,特征是 X 连锁(实际上只累及男性),角膜无明显混浊。颈髓病、阻塞性气道病和肺心病都是关注要点。联合传导性感觉神经性耳聋亦常见。

MPS Ⅳ(Morquio 综合征)和 MPS Ⅵ(Maroteaux-Lamy 综合征)都不影响智力。二者都常伴有严重骨改变,放射线像上虽不相同,但临床表现则相似,如脊柱后凸侧弯(kyphoscoliosis),鸡胸(pectus carinatum),限制性肺病,身材极度矮小,关节变性等。二者都常因硬膜增厚而致颈髓病,MPS Ⅳ时可因齿状突发育不良而更加剧。主动脉瓣和二尖瓣增厚可致严重功能障碍而需更换。但患者可因上、中气道狭窄而使全麻特别危险。

ML Ⅲ型病人(假性 Hurler 多种营养不良)病人与 MPS Ⅵ相似,常有轻至中度智障。主动脉瓣关闭不全亦常见。

鉴别诊断

在临床表现大多尚无进展前,要在幼儿中诊断这些病变是很难的,但面对任何肝脾大和面容粗陋的患者,都应有此考虑。检查评估须有谱系分析(pedigree analysis),骨 X 线像,超声心动图,尿液分析(检查 GAG 排出)等资料。MPS 具体类型,常能由放射线像、有无角膜混浊和黏多糖尿(mucopolysaccriduria)等情况窥悉。白细胞酶分析则能证实诊断。ML 患者虽无黏多糖尿,但血浆中所有分解 GAG 的溶酶体酶都增高。

治疗和护理

颅内压增高时须作脑室腹腔分流(ventriculoperitoneal shunting)。患者终生都须密切关注听力和视力问题。很多MPS和ML成人需作腕管(carpal tunnel)手术。瓣膜和冠状动脉病可能须作心血管手术。由于气道狭窄,所有麻醉都有高风险;MPS Ⅳ型病人寰枢关节稳定性差。仍能自由活动的病人,选择性关节置换可能有助。鉴于胸廓畸形可能引起的病变,应在病情发展严重前,考虑脊柱畸形的稳定问题。

多数MPS病现正研究静脉输注缺失酶的补偿疗法。美国近来已批准拉隆尼酶(laronidase; Aldurazyme)(黏多糖-α-1-艾杜糖醛酸水解酶)用于MPS Ⅰ的治疗。青少年和成人病例2周输注1次,持续1年,肝脾大明显缩小,肺功能、睡眠性呼吸暂停和关节活动度等亦稍有改善。现在还不能肯定MPS Ⅰ的Hurler型幼儿早期开始治疗,能否使智障有所减轻。

MARFAN综合征

定义

Marfan综合征是常染色体显性多效性病变,病因是细胞外微纤丝主要组分大糖蛋白微纤丝蛋白-1(large glycoprotein fibrillin-1)缺陷。本病特征见于多系统,特别是眼、骨、心脏、主动脉、肺和皮被等处。主要如眼晶体移位;身材高大特别是四肢和指(趾);胸廓畸形如鸡胸、漏斗状胸和脊柱畸形;二尖瓣和三尖瓣脱垂;Valsalva窦扩张,易致主动脉夹层形成;自发性气胸;皮肤张力标记失常;疝形成;硬脑膜扩张等。如未治疗,患者常于30~40岁前死于主动脉夹层动脉瘤和充血性心力衰竭。

病因和发病机制

为纤丝蛋白-1编码的基因(*FBN 1*)已标定在人类染色体15q21.1,该基因突变即可致Marfan综合征及相关结缔组织病变。现已发现好几百种不同突变,很少是在一个以上家族中同见的。患者都是*FBN 1*突变的杂合子,故为常染色体显性遗传。由于细胞外微纤丝是很多纤丝蛋白-1分子的多聚体,因此分子发病机制是显性失活机制(dominant negative mechanism),几乎所有微纤丝都有突变型单体。微纤丝普遍存在于大多数组织的ECM中,发挥不同作用。弹性组织中的微纤丝,与弹性蛋白密切相关,构成弹性纤维。没有弹性蛋白和胶原的微纤丝形成的眼小带,使晶体固定在睫状体上。真皮和表皮交接处微纤丝垂直布列,可能在各层黏合上起到一定作用。

Marfan综合征表现很不相同,同一*FBN 1*突变的亲属,也会这样。即使是考虑到年龄影响后,差异性仍然存在。男性病情似比女性更重,原因不详。

流行率

Marfan综合征是常见遗传病,估计每5000人中约有1例。世界各地都有报道,无种族及地域差异。

病理

Marfan综合征的临床特征与年龄相关。有些受累严重的婴儿,外貌特征是人们熟知的,虽经积极治疗,亦常死于二尖瓣关闭不全和心衰。而在Marfan综合征临床表现的另一端,可能融入几种相关病变中,患者未必会引起医生的注意,要到成年才能作出明确诊断。

没有任何宏观和微观病理改变,对Marfan综合征是特异性的。主动脉壁中层变性,弹性纤维排列紊乱和断裂,蛋白聚糖增多(常被描述为中层囊状坏死,实欠妥);亦可见于其他病变时和高血压老人。主动脉夹层形成(aortic dissection)常始于主动脉瓣的紧上方(A型),剖离至主动脉分叉处。患者常死于逆行性剖离和心包积血。约10%夹层形成始发于胸部降主动脉(B型)。

临床表现

晶状体常向上移位,但小带一般仍完好。视网膜更易脱离,特别是高度近视的病人。管状骨过度生长,故身材瘦长(四肢细长①),指(趾)细长[蛛形指(趾)],胸骨畸形等。患者可因韧带松弛而出现脊柱

①dolichostenomelia,工具书上有译作"指(趾)细长"或"蛛形指(趾)",但后者应为arachnodactyly,二者不是同义语。 ——译者

侧弯和关节活动度过大。先天性挛缩也常见,特别是肘和指(趾)。腭常高拱,出牙拥挤,咬合不良。约80%病例二尖瓣脱垂,瓣叶进行性增厚(组织病理学上为黏液瘤性改变)。二尖瓣环亦可扩张、钙化。主动脉根扩张由Valsalva窦开始,与年俱增,但进展速率则相差甚大。男性Marfan综合征病人,主动脉根部容积到青春期大多已达正常上限以上(按体表面积计)。有些女性进展较慢,到成年期,主动脉根部直径可能仍在正常上限。扩张一般不致波及升主动脉远端。肺尖大泡破裂所致自发性气胸,约见于5%病例。皮肤张力标志(萎缩纹,striae atrophicae)见于屈侧应力作用处,如肩、乳房、下背部等。多数Marfan综合征病人腰骶处神经管增大,X线平片上即可见到,特别是神经孔增大时。计算机体层摄影(CT)和磁共振成像(MRI)能作出诊断,有背痛和神经根症状的病人,应作此检查。骨盆大型脑膜前膨出是硬膜扩张的严重症候。

鉴别诊断

临床和遗传表现可能与Marfan综合征重合的情况如家族性主动脉瘤,家族性晶体异位,MASS表型(包括很多家族中的二尖瓣脱垂综合征),Shprintzen-Goldberg综合征等。所有这些情况都是临床诊断的,因此相互鉴别难免带有随意性。周密家族史则是必需的。分子遗传试验作用有限。但如已知家族中有*FBN 1*突变,则可由DNA分析在症状发生前或出生前作出诊断。

Marfan综合征问题,常发生在有几处轻微骨改变、近视而有体育竞技要求的身材瘦长的青少年身上。充分散瞳作详尽眼底检查和经胸超声心动图检查都不可少。如这些检查都是阴性,家族中无Marfan综合征病人,则患者也许可以幸告无忧。

治疗和护理

Marfan综合征病人的预期寿命已有明显提高,很多病人预计都能活到高龄。所有病人每年至少应由负责全程医疗的内科医师诊查一次,多数病人每年都要根据需要,作一次眼底和心脏专科检查以及矫形外科会诊。早年开始预防性应用β-肾上腺素能阻滞剂以减慢主动脉根部扩张速率,防止主动脉夹层形成的疗法,已得到一定证据的支持。●主动脉根部的预防性手术修复,已获得最大效益。最初是以复合移植物(composite graft)治疗,即有人造瓣膜的涤纶管和将冠状动脉开口迁至移植物内。以后发现,置换动脉瘤、保存天然主动脉瓣效果很好。成年患者如主动脉最大直径已达50~55 mm,就应建议主动根手术;有主动脉夹层的明确家族史者,更应从早修复。

EHLERS-DANLOS综合征

定义

Ehlers-Danlos综合征(EDS)的临床表现不一,遗传则为异质性。诊断主要仍凭临床检查,近年来对其分类体系和诊断标准已有修正。组织质地脆弱、关节活动度增大和皮肤变态是这类病变的共同特征。

病因和发生机制

迄今已阐明的各型EDS,皆以不同组织的细胞外基质中胶原缺陷为其基础病变。与此有关的很多基因中,任何一种都能发生特异性遗传突变,而使受累胶原发生结构、合成、译后修饰或稳定性改变。已知分子缺陷归纳如表276-2。

流行率

尚无准确数据,但以每5000名新生儿中约有1例的发生率,估计患病人数可能是合理的。每种类型都代表临床谱中的某一现象,轻型表现与可能看作正常变异的情况已相去无几。因此就像诊断条件是带有人为随意性一样,任何根据表型条件确定的流行率也是这样。关节活动度、皮肤弹性和组织脆性的正常变异达到什么程度,就是胶原或其他细胞外基质编码基因的遗传变异,尚须深入研究。

病理

几乎没有什么常规病理检查,能对不同类型的EDS甚至个别类型与正常情况作出鉴别。有些类型特别是血管型,真皮厚度减低,动脉壁也变薄。电子显微镜下,经典型、活动度增大型和脊柱后侧凸型胶原纤维都有改变,特别是在横断面上(纤维直径不一,

表 276-2

EHLERS-DANLOS 综合征

类型	原名	临床特征*	遗传	OMIM†	分子缺陷
经典型	EDS Ⅰ、Ⅱ	关节活动度增大;皮肤变态;萎缩疤;皮肤光滑如天鹅绒;皮下小球	AD	130000 130010	Ⅴ型胶原结构 *COL5A1*,*COL5A2*?
活动度增大	EDS Ⅲ	关节活动度增大;有些皮肤伸展性增大;可能伴有皮肤光滑如天鹅绒	AD AR	130020 225320	? 腱生蛋白 X(TNX)
血管型	EDS Ⅳ	皮肤菲薄,易致青紫;鼻缩;肢皮早老,大或中口径动脉、子宫和大肠破裂	AD	130050 (225350) (225360)	Ⅲ型胶原缺乏 (*COL3A1*)
脊柱后侧凸	EDS Ⅵ	关节活动度增大;先天性进行性脊柱侧弯,巩膜脆弱及眼球破裂;组织脆弱,主动脉扩张,MVP	AR	225400	赖氨酰羟化酶缺乏
关节松弛	EDS Ⅶ A 及 B	关节活动度过大并有半脱位;先天性髋脱位;皮肤伸展性增大;组织脆弱	AD	130060	由于 *COL1A1* 或 *COL1A2* 突变致使 1 型原胶原 *N* 端不裂解
皮肤脆裂	EDS Ⅶ C	皮肤高度脆弱,弹性减低,易致青紫;疝;胎膜早破	AR	225410	由于肽酶缺乏致使Ⅰ型原胶原 *N* 端不裂解
未分类型	EDS Ⅴ	经典型特征	XL	305200	?
	EDS Ⅷ	经典型和牙周病	AD	130080	?
	EDS Ⅹ	轻度经典型特征,MVP	?	225310	?
	EDS Ⅺ	关节不稳定	AD	147900	?
	EDS Ⅸ	关节不稳定,枕骨角	XL	309400	Memkes 综合征等位基因
	EDS 类早老症型	典型特征及早老	AR	130700	半乳糖苷基转移酶 1 缺乏

* 按诊断重要性排序。

† 在线人类孟德尔遗传(OMIM)条目。McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD), 2000. World Wide Web URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omin/.

AD = 常染色体显性;AR = 常染色体隐性;EDS = Ehlers-Danlos 综合征;MVP = 二尖瓣脱垂;XL = X 连锁。

常为增大而外形不整)。血管型中,有些病人内质网(endoplasmic reticulum)扩张,这与Ⅲ型胶原分子分泌失常是符合的。

临床表现

各型主要和次要特征详见表276-2。经典型婴儿由于胎膜早破,常提前 4～8 周出生。血管型和脊柱后侧凸型的诊断甚为重要,因有心血管方面病症发生。血管型即原 EDS Ⅳ型,以大动脉和空腔脏器(特别是结肠和子宫)自发性破裂为特征。由于这些情况的致病率甚高,故预期寿命平均减低一半以上。此型 EDS 的妇女,妊娠期间更易发生大动脉和子宫破裂。脊柱后侧凸型病例可能发生主动脉根扩张和主动脉瓣关闭不全。大多数类型的 EDS 病人,皆易发生二尖瓣脱垂(mitral valve prolapse),而且比普通类型的二尖瓣脱垂更易发展为二尖瓣关闭不全。

鉴别诊断

根据表 276-2 中所载临床特征,结合实验室检查,是可以对各型 EDS 作出鉴别的。有些特异性非 EDS 症候须加排除。脊柱后侧凸型 EDS 婴儿,与严重 Marfan 综合征有些表现是相同的。Larsen 综合征病人可能与关节松弛型(arthrochalasis type)EDS 相似。而皮肤脆裂型(dermatosparaxis)EDS 的皮肤冗余和弹性丧失,又与常染色体显性皮肤松弛(cutis laxa)类似,但后者应无易致青紫及组织脆弱。

最难决定的是要不要作 EDS 方面的诊断工作。只有关节活动度增大而无皮肤改变的病人,不应视为 EDS,家族性关节活动度增大可能是更合适的诊断。家族性关节失稳性(familial joint instability)患者大关节易致脱位,这是大多数类型 EDS 罕见的,但关节松弛型例外。

治疗和护理

大多数皮肤和关节问题,皆应作姑息性处理和预防。缝合时要十分注意边缘的拢合,防止张力过大;可拆除的缝线,保留时间应比通常延长一倍。EDS 时的关节活动度增大和疼痛,大多无需手术治疗。物理

表 276-3

成骨不全

类型	临床特征	遗传	OMIM*	基本缺陷
Ⅰ	骨折数不一;畸形轻微,身材正常或接近正常;巩膜发蓝;听力常丧失(但亦非一概如此);DI 不常见	AD	166200	主要为 *COL1A1* 等位基因无功能
Ⅱ	宫内或生后不久死亡;出生时即有多处骨折,包括肋骨(可呈"串珠状")及其他长骨;颅盖矿化甚微;肺动脉高压	AD	166210	*COL1A1* 或 *COL1A2*;一般为甘氨酰残基取代;有时为三链螺旋的部分缺失
		AR	259400	*COL1A2* 缺失加一等位基因无功能
Ⅲ	骨折常见,但长骨进行性畸形在宫内即已开始;身材明显矮小;巩膜常发蓝,随年龄增长可变淡;DI 及听力丧失常见	AD	259420	单个氨基酸被取代
		AD,AR(罕见)	259440	*COL1A1* 及(或)*COL1A2* 二处突变(罕见)
Ⅳ	骨折常见;身材常矮小;骨畸形常见,但很少严重;巩膜色调正常至浅灰;听力丧失度不一;DI 常见	AD	166220	*COL1A1* 或 *COL1A2* 点突变
			166240	*COL1A2* 外显子跳跃突变

* 在线人类孟德尔遗传(OMIM)条目。McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD), 2000. World Wide Web URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/.
AD = 常染色体显性;AR = 常染色体隐性;DI = 牙质发育不全。

疗法增加肌力改善对松弛韧带的支持,则常能使病人受益。所有病人都应就遗传方式和子女罹患 EDS 风险,接受遗传咨询。一切分子或生化缺陷已被阐明的类型,都有可能作出产前诊断。

血管型 EDS 须作特定手术处理;由于血管质地极为脆弱,因此动脉破裂很难修复。血管型的女性患者,妊娠时血管破裂的风险尤高,这也是劝告此型妇女不宜妊娠的原因之一。还要劝告患者远离接触性体育项目,如有高血压,应严加治疗。遗传筛检确定无Ⅲ型胶原缺陷,可使亲属免于这方面的忧患。

脊柱后侧凸型大剂量抗坏血酸(1 ~4 g/d)可能有益,因为维生素 C 是所缺酶的辅因子。其他类型 EDS 尚未发现有何代谢或遗传疗法。

成骨不全综合征

定义

在名为成骨不全(osteogenesis imperfecta; OI)的疾病谱中,一端是可在出生前或新生儿期间致死的极重型病变,另一极端则是病情轻微,以致患者与一般群体都难以区分。共同的特征是骨质稀少(soteopenia),主要缺陷在骨和其他组织中的蛋白质,临床症候则皆与骨质疏松和易致骨折有关。

病因和发生机制

已发现突变的患者,都是为 1 型胶原的原胶原链(procollagen chains)编码的两个基因即 *COL1A1* 和 *COL1A2* 的某种缺陷。Ⅰ型胶原有两个 α(1)和 1 个 $\alpha_2(1)$ 原胶原链,成熟纤维需作大量译后修饰,而这只有在 3 条原胶原链缠绕成一条三链螺旋(triple helix)时才能完成,为此三链螺旋的形成必须完整并且是以正确速度完成的。因此影响三链螺旋形成的突变,如各第 3 位指令性甘氨酸残基的取代,也会对修饰产生不利影响,而分子是赖此修饰以形成有效成熟纤维的。因此一个核苷酸改变引起的错义突变(missense mutation)就能对细胞外基质产生深刻影响,引起严重病变。另一方面,初看之下似不合理的情况是:如果突变使整个等位基因消除,或至少是产生任何能与正常原胶原链缠绕的产物,则对基质的影响反而轻得多,成骨不全的程度也大为减轻。最常见突变类别见表 276-3。现已发现成百上千的突变。

流行率

尚未作过精密的流行病学调查,较轻形式的Ⅰ型成骨不全即融入一般群体中的表型。粗略估计总流行率约为每 20 000 人中 1 ~2 例。新生儿夭亡型(Ⅱ型)几皆为亲代配子新突变所致,发生率约为 50 000:1。

病理

除与临床表现有关的宏观病理改变外,最典型的病理改变是原发性骨基质减少和继发性骨矿化不足。

临床表现

成骨不全的主要表型特征见表276-3。最重的是Ⅱ型,以下依序为Ⅲ、Ⅳ、Ⅰ型。Ⅱ型婴儿要么死产,幸能出生者,亦因肠腔过小,又常伴有大量骨折而很快死于肺衰竭。少数婴儿纵能存活数年以上,亦须投入大量医疗工作。

Ⅲ型成骨不全病人出生时可能与Ⅱ型混淆,但单由患儿幸能存活,即可作出鉴别。骨畸形甚为显著,不一定都与骨折有关。活动则受影响,多数病人早年即需轮椅代步。身材可受严重影响。由于脊柱畸形的进行性加重和肋骨骨折,随着年龄的增老,限制性肺病将为一常见问题,很多病人都死于肺并发症,扁颅底(basilar impression)压迫脑干和颅颈连接处,可致中枢性睡眠性呼吸暂停(central sleep apnea)、头痛和上运动神经元性病征。

Ⅳ型成骨不全病人一般身材矮小,有些有骨畸形,牙呈异常乳白色,甚易磨损(牙质发育不全)。像Ⅰ型成骨不全一样,儿童时期很易发生骨折,青春期后渐好。此型的特征是巩膜色调正常。

Ⅰ型成骨不全可能是最常见的,巩膜发蓝或呈蓝灰色。Ⅰ型成骨不全如尚伴有牙质发育不全,骨骼问题常较重。成年期骨折风险减低,但妇女在绝经后又可重陷此境。听力障碍是各型成骨不全都常见的,与年龄有关,青春期前甚少。为混合性听力缺陷,或以传导型耳聋为主。

鉴别诊断

多发性骨折病人的诊断范围,主要与年龄有关。婴儿如以此而考虑Ⅱ或Ⅲ型成骨不全,须先除外低磷酸酯酶症(hypohosphatasia)、严重骨软骨发育不全(osteochondrodysplasias)(如软骨成长不全〈achondrogenesis〉和各种类型脊椎骨骺结构不良〈spondyloepiphyseal dysplasia〉)以及Menkes综合征等遗传病。最终都可由放射线征确诊,但新生儿专家常须及时作出简捷回答。血清碱性磷酸酶和铜测定,可有助益。儿童时期最易使人想到轻型成骨不全的情况是对儿童的虐待(child abuse)。但后者的骨折类型常很清晰,骨矿化也应是正常的,无论患儿是遭致非意外性还是屡遭意外性伤害。巩膜色调失常、牙质发育不良和Worm缝间骨(wormian bones)(沿颅缝出现的小骨折)等,皆有助于成骨不全的诊断。较大儿童以反复骨折初诊时,应想到特发性幼年型骨质疏松症(idiopathic juvenile osteoporosis)。有时为确定是否有Ⅰ型胶原缺陷(应为OI特征)存在,须作皮肤成纤维细胞检查。很多骨软骨发育不全病人也有身材矮小、骨畸形和骨折倾向。但因系致密性骨发育不全(pyknodysostosis)和骨石化症(osteopetrosis),故骨质为硬化而非骨质疏松改变。成年期早发性骨质疏松又可能误作成骨不全。实际上Ⅰ型胶原突变亦可致家族性骨质疏松,而有骨表型出现,但真正的成骨不全可能尚有巩膜、听力和牙质等改变,以及阳性家族史等。

治疗和护理

骨并发症的处理,主要须由矫形、职业和物理治疗等方面着手。虽然尚未发现有何药物治疗,能使骨的质量得到改善,但生长激素和二碳磷酸盐(bisphosphonates)亦在试验治疗中。长期治疗目标是保持功能和使病人得到独立生活的能力。为此有些病人可因下肢长骨审慎施用髓内钢柱而深为受益。如能活动特别是可以下床行走,即可防止因静止不动所致骨矿质脱失。

成骨不全患儿的未受累父母以及所有本病患者,皆应作遗传咨询。Ⅱ型成骨不全患儿的父母,生殖嵌合(germinal mosaicism)问题不容忽视,这是在此症中已充分证实的。如父母一方的Ⅰ型原胶原基因中有一"新"突变,而此突变是由多个生殖腺细胞携带的,则未来子女发病风险也不容忽视。如患儿突变已被阐明,并已明确来自父方,则可对其再发概率作出定量评估。

弹性假黄瘤

定义

弹性假黄瘤(*pseudoxanthoma elasticum*)是结缔组织的遗传性病变,有弹性纤维处即可出现,故表现不一,但以皮肤、眼和血管组织为主,因易致心肌梗死和胃肠出血,故患者的预期寿命比平均寿命为低。

病因和发生机制

至少有两型,即常染色体隐性和常染色体显性遗

传，前者较为常见。两型基因皆已在人类16号染色体上标出，并已确定为三磷酸腺苷(ATP)结合框转运蛋白之一编码。由于弹性组织钙化的组织病理学特征突出，估计该基因在体内钙平衡中可能起到重要作用。但钙化究竟是原发还是继发性改变，现仍不详。

流行率

弹性假黄瘤的确切发生率仍未明了，可能是诊断不足的。粗略估计每25 000～100 000人口中约有1例。男女发生率相同，但妇女由于对皮肤改变的关注而更易就医。

病理

弹性假黄瘤的特征，同时也是重要诊断线索是：真皮中层弹性纤维高度增生的组织病理学改变，这些纤维可以发生断裂、聚集和钙化。肌性动脉中膜和小动脉硬化，管腔进行性、向心性狭窄。亦可形成微动脉瘤。有些病例心内膜特别是心房内膜增厚。眼的Bruch膜(玻璃膜)钙化、断裂。

临床表现

由于临床表现多样性，弹性假黄瘤的诊断最初可由各科医师作出，特别是皮肤科、眼科、心脏和消化等科医师。因屈面应力作用区特别是颈、腹股沟、腘窝、肘窝以及脐周和颊黏膜等处出现黄色丘疹性损害而得名。受累皮肤外观有如“拔毛鸡”(plucked chicken)。随着时间的推移，患区融合而增厚。

眼内改变以视网膜的弥漫性隐约斑点性改变开始(“橘皮征”，peau d’orange)，以后发展为典型的血管样条纹(angioid streaks)。但后者不是弹性假黄瘤所特有，亦可见于糖尿病、镰状细胞病和其他疾病时。条纹是Bruch膜断裂所致，这是视网膜血管和脉络膜之间的弹力层。自发出血特别是发生在黄斑区时，可致失明。

不同管径动脉受累，可因闭塞和出血而发病。患者终生都有消化道出血风险(发生率约10%)，以胃出血为多。高血压亦相对常见，部分亦与肾血管受累有关。末梢动脉进行性闭塞，可使搏动消失，但因有侧支建立，故肢端缺血很少发生。卒中、心肌梗死、腹绞痛和间歇性跛行(intermittent claudication)等的增多，也与其他危险因素无关。

鉴别诊断

获得性弹性假黄瘤已有报道，病因亦未明了。它与可能为新突变或杂合子的父母所致散发性病例很难鉴别，但此型常只累及皮肤。正像病名所提示的，弹性假黄瘤的皮肤改变须与脂类代谢失常所致真性黄瘤(true xanthoma)鉴别。皮肤损害须与Miescher弹性瘤、弹性组织痣(Buschke-Ollendorff综合征)、日光性弹力纤维病(solar elastosis)等鉴别。

治疗和护理

弹性假黄瘤尚无防治方法。有一份报道指出：早年钙摄入量与以后弹性假黄瘤的病情轻重有关，据此如限制膳食中钙量(主要是乳制品)，可能有一定作用。但尚未就此作过临床试验。在熟悉弹性假黄瘤的视网膜病专家精心调治下，很多病例的失明可被推迟，但尚不能防止。鉴于胃肠道出血的风险，胃刺激药如阿司匹林、非类固醇抗炎药(NSAID)和大量饮酒等皆须回避。经常注意检查大便隐血，追查出血来源可能须作血管造影。动脉硬化的各项常见危险因素皆应严加处理。如有胸痛症状，应认真追查冠状动脉病。冠状动脉成形术尚无收效报道，冠脉损害常为弥漫性。冠状动脉搭桥术已有报道，但远期疗效尚无所闻。从理论上说，静脉移植搭桥可能比乳内动脉更好。裸露区皱纹过多和假黄瘤，可由成形手术改善。

今后展望

所有这些疾病，都是临床诊断、分子试验、遗传咨询和处理时可能要特别考虑到的。在贮存病方面，几家制药公司正在积极研究酶补偿疗法的临床应用问题。其他几种疾病中，躯体干细胞治疗也有一定前途，但距离临床应用还有一段路程。今后几年在阐明Marfan综合征、成骨不全和Ehlers-Danlos综合征较轻表型范围上可能取得重大进展。分子试验在特殊情况下也有一定作用，如对于发生心血管、骨和眼并发症高风险者的临床处理问题。

A 级论证文献

❶Shores J, Berger KR, Murphy EA, et al. Chronic β-adrenergic blockade protects the aorta in the Maefan syndrome: A prospective, randomized trial of propranolol. N Engl J Med, 1994, 330: 1335 - 1341.
前瞻性随机试验证明:长期服用普萘洛尔的β-肾上腺素能阻滞疗法,对 Marfan 综合征病人主动脉有保护作用。

推荐阅读

Gott VL, Greene PS, Alejo DE, et al. Surgery for ascending aortic disease in Marfan patients: A multi-center study. N Engl J Med, 1999, 340: 1307 - 1313.
多中心协作临床研究和随访证明:约 700 例 Marfan 综合征病例从主动脉根扩张的预防性修复术中收到良好的长期效益。

Le Saux O, Beck K, Sachsinger C, et al. A spectrum of *ABCC6* mutations is responsible for pseudoxanthoma elasticum. Am J Hum Genet, 2001, 69: 749 - 764.
报道为 ATP 结合框转运蛋白族中一种蛋白编码的基因 *ABCC6* 突变引起的弹性假黄瘤的各种改变。

Mao J-R, Bristow J. The Ehlers-Danlos syndrome: On beyond collagen. J Clin Invest, 2001, 107: 1063 - 1069.
讨论特定基因突变如何影响到细胞外基质,引起像 Ehlers-Danlos 综合征时这样复杂的表型。

Miller DC. Valve-sparing aortic root replacement in patients with the Marfan syndrome. J Thorac Cardiovasc Surg, 2003, 125: 773 - 778.
Marfan 综合征时置换近端升主动脉的同时,千方百计保留病人自有主动脉瓣膜的探讨。

Pyeritz RE. Marfan syndrome and other disorders of fibrillin. In Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR (eds). Principles and Practice of Medical Genetics. 4th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2002, p 3977.
专著:《医用遗传学原理与实践》中,有关 Marfan 综合征和相关病变的临床、病理及分子生物学方面的论述。

Rauch F, Plorkin H, Zeitlin L, et al. Bone mass, size, and density in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: Effect of intravenous pamidronate therapy. J Bone Miner Res, 2003, 18: 610 - 614.
与历史上对照资料比较,平均接受帕米膦酸静脉注射 4 年的成骨不全少年和儿童,骨质量、大小和密度都有明显改善,并以受累最重者获益最多。

Steinmann B, Royce PS, Superti-Furga A. The Ehlers-Danlos syndrome. In Royce PM, Steinmann B (eds). Connective Tissue and Its Heritable Disorders: Molecular, Genetic and Medical Aspects. 2nd ed. New York: Wiley-Liss, 2002, p431.
专著《结缔组织及其遗传性疾病的分子、遗传和内科基础》中,有关 EDS 的精彩综述。

Uitto J, Pulkkinen L. Heritable diseases affecting the elastic tissue: Cutis laxa, pseudoxanthoma elasticum and related disorders. In Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR (eds). Principles and Practice of Medical Genetics. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 2002, p 4044.
专著:《医用遗传学原理与实践》中,有关弹性假黄瘤及其相关病变的论述。

Wenstrup RJ, Meyer RA, Lyle JS, et al. Prevalence of aortic root dilation in the Ehlers-Danlos syndrome. Genet Med, 2002, 4: 112 - 117.
Ehlers-Danlos 综合征病人中,28%经超声心动筛查发现主动脉根部无症状性轻度扩张。

(王贤才 译;巢时霖,吕媛媛 校)

第 277 章

黏液囊炎、腱炎及其他关节周围病变

Dennis W. Boulware

腱炎(tendinitis)、黏液囊炎(bursitis)及其他关节周围结构引起的近关节区疼痛,常被误作关节炎。但了解肌肉和骨骼解剖情况加上周密的临床检查,在床边即常能确定疼痛的真实原因。肌腱、黏液囊及其他关节周围组织都是临床医师查体时很易接触到的,也是他们追索疼痛原因的实用途径。软组织肿胀部位,被动和主动活动范围对疼痛的影响,以及最大压痛点所在位置等,都有助于正确诊断。疼痛病因不明显时,应想到非筋骨性病因,特别是近端部位的疼痛时,因为放射性神经性疼痛可能很像肩或髋问题。

软组织肿胀的存在和部位,对确定局部疼痛的病因可能大有帮助。关节炎(arthritis)或滑膜炎(synovitis)时滑膜腔积液或滑膜出现弥漫性浮肿,可使整个关节肿胀。黏液囊炎引起的积液或肿胀,也与滑膜炎时相似,但它只限于黏液囊。腱炎一般浮肿甚微,如有,也只限于腱鞘组织(tenosynovial structure)。

检查压痛有直接施压,主动和被动活动范围,对抗性等长负荷等法。滑膜炎、腱炎和黏液囊炎都能由直接触扪引起压痛,但压痛所在部位是不同的。滑膜炎时直接触摸滑膜,引起的是弥漫性压痛,就在整个滑膜面上。黏液囊炎,触摸时压痛限于黏液囊,而不涉及滑膜。腱炎时的压痛,以主动活动和对抗性等长负荷时最易出现,也能由直接触摸法检出。腱炎时发炎的肌腱承受负荷时,即可因主动和被动运动而发生疼痛。被动活动时,只有当发炎的肌腱被牵张和被动承受负荷时才会产生压痛,主动活动及等长试验时则是肌腱经受的主动负荷引起压痛的。

根据肌肉和骨骼系统解剖情况的基础知识,结合检查时对筋骨组织所加负荷的了解,应能作出正确诊断。只要作出正确诊断,就能给予适当治疗,病情获得改善的可能性也较大。各解剖区及其常见关节周围病变见表 277-1。

肩

肩痛的最常见病因是关节周围组织病变,包括二头肌和回旋套腱(rotator cuff tedons),肩峰下和三角肌下囊,关节囊等(图 277-1)。回旋套腱问题如冈上腱炎(supraspinatus tendinitis)时虽是肩主动外展时发生疼痛,但患者常反映夜间疼痛。这种疼痛常集中在肩外侧面,但患者可能很难指出明确部位。回旋套腱病时肩痛的最常见原因,由于上肢非习惯性高举过头的活动,使回旋套挟持在肩峰与肱骨头间而受到损伤。跌倒时以臂或肩落地,也能损伤回旋套,有时发生部分甚至完全撕裂。检查时患者被动活动范围仍完全,但主动阻抗外展或外旋时,比被动外展或外旋时压痛更大。被动前屈 90 度时,即可累及发炎的回旋套,而使诊断明确(图 277-2)。慢性损伤见于肩锁关节下方骨赘的骨性侵蚀时,可使回旋套削弱甚至撕裂。

表 277-1

按部位划分的腱炎和黏液囊炎

肩	**膝**
肩峰下囊炎	鹅足
回旋套(包括冈上腱炎)	髌前囊炎
二头肌腱炎	髌腱炎
肘	髂胫束囊炎
鹰嘴囊炎	**踝**
上髁炎	跟后囊炎
腕和手	跟腱炎
de Quervain 病	**足**
扳机指	跖筋膜炎
髋	
大转子囊炎	
髂腰囊炎	

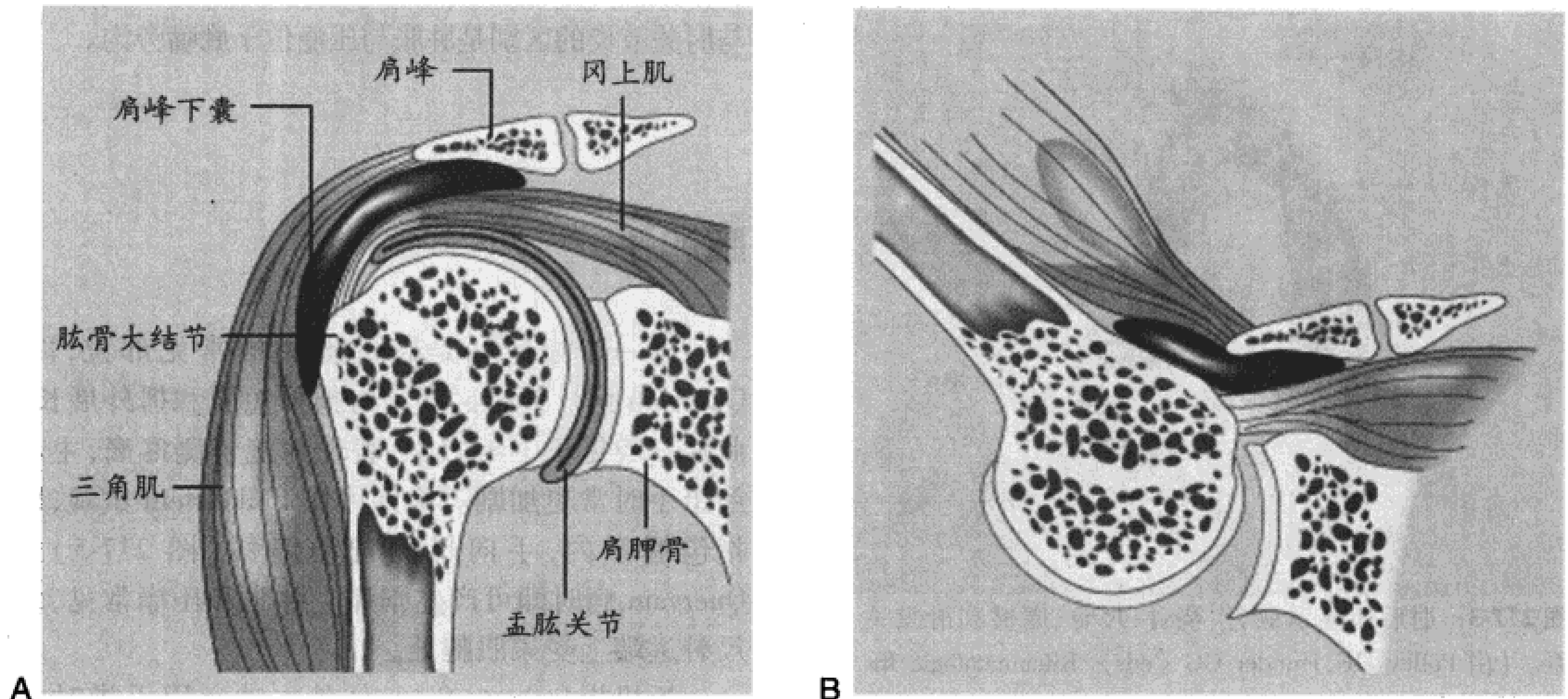


图 277-1 肩峰下囊与冈上肌及肩峰突的关系。A,肱骨内收位时。注意此囊比较清晰,盂肱关节滑膜未加色。B,肱骨外展时,肩峰撞击肩峰下囊和冈上肌附着处。(由 Polley HF,Hunder GG 〈eds〉. Rheumatologic Interviewing and Physical Examination of the Joints. 2nd ed. Philadelphia:WB Saunders,1978,p 65.)

肱二头肌腱炎(bicipital tendinitis)是肱二头肌长头通过肱骨二头肌沟时发生的,临床上患者诉述为肩前痛,特别是主动应用肱二头肌如屈肘、手后旋或屈肩时。直接触扪肱二头肌沟中的肌腱,或对肱二头肌突加主动负荷时,即感疼痛。使患者肘部处于完全被动屈曲位,要求患者对抗检查者突然施加的试图伸肘和手旋前的动作。慢性肱二头肌腱炎可使肱二头肌长头的肌腱遭受磨损和完全破裂。

肩峰下或三角肌下囊是最大也是最易发炎的肩黏液囊。炎症向下方的三角肌蔓延时,可使肩外侧面发生疼痛。它与回旋套腱炎不同处在于直接触扪下方肩峰突(acromion process)时即有压痛。与腱炎时的情况相似,孤立性肩囊发炎时,仍能充分进行被动活动,但主动阻抗外展时的压痛比被动外展时大。

肩痛另一病因是粘连性囊炎(adhesive capsulitis)即冷冻肩(frozen shoulder)。此病以疼痛起病,经粘连期而渐加重,所有方向的主动和被动活动都丧失,特别是外旋和外展。数年后疼痛消失,活动范围也缓慢恢复。粘连性囊炎与糖尿病、结核、颈椎病、上肢损伤、冠心病、慢性肺病等有关。整个肢体广泛受累和血管舒缩失稳时,即与反射性交感性营养障碍综合征(reflex sympathetic dystrophy syndrome)相似。

盂肱关节炎(glenohumeral arthritis)时滑膜发炎,被动活动时有压痛。由于盂肱关节深居三角肌下,因此体检时不易见到软组织肿胀。

肘

肘痛是上髁炎(epicondylitis)和鹰嘴囊炎(olecranon bursitis)引起的,比真正肘关节炎(elbow arthritis)常见。内和外上髁区是所有前臂诸肌的起始处,这些

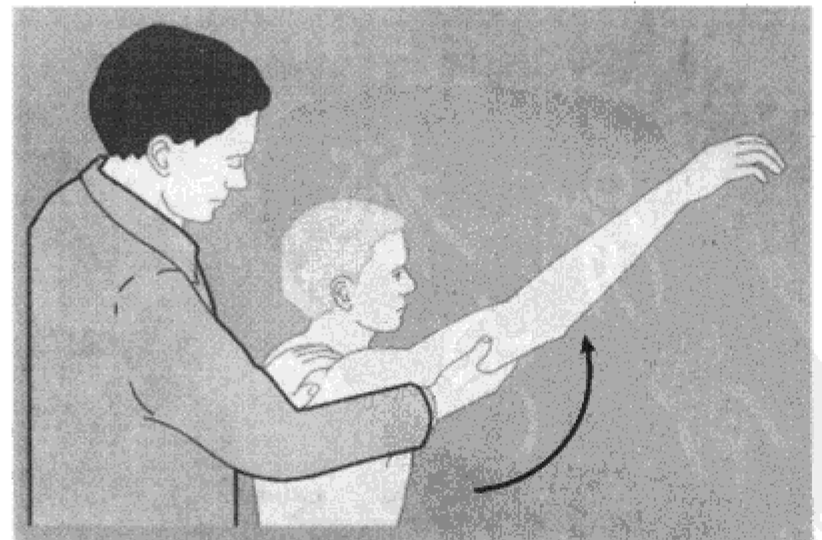


图 277-2 上肢强力上举时引起的撞击征。大结节冲撞肩峰时即感疼痛。检查者的手意在防止肩胛骨旋转。但其他关节周围病变时此征亦可出现阳性。(由 Neer CS Ⅱ. Impingement lesions. Clin Orthop,1983,173:70-77.)

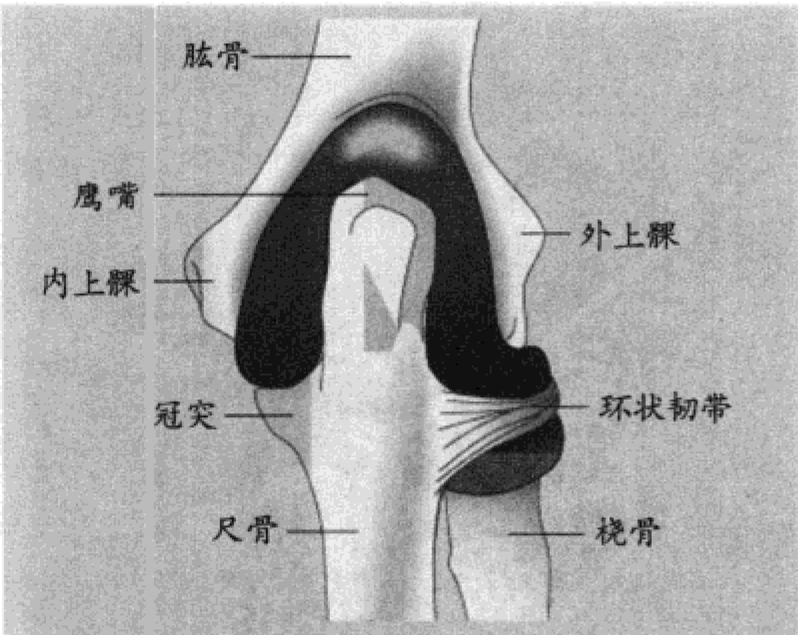


图 277-3 肘后面显示肱骨、桡骨、尺骨、鹰嘴和滑膜关系。(由 Polley HF, Hunder GG〈eds〉. Rheumatologic Interviewing and Physical Examination of the Joints. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1978, p 82.)

肌腱使用过度,可致内或外上髁炎,即所谓网球肘或高尔夫球肘(图 277-3)。确诊须以特定检查法引起疼痛。由于肘有两处关节,都能发生关节炎,引起疼痛。关节炎时被动伸屈尺肱关节和被动旋前及旋后桡肱关节,都能产生压痛。而上髁炎时,这些被动手法几无压痛出现。上髁炎时,直接触扪炎症区或牵拉受累肌组并作对抗性主动等长收缩,即可发生压痛。但浮肿不是上髁炎的常见表现。

鹰嘴囊(olecranon bursa)位于鹰嘴背面(图 277-4)。



图 277-4 痛风石性痛风病人的鹰嘴囊炎。(由 Polley HF, Hunder GG〈eds〉. Rheumatologic Interviewing and Physical Examination of the Joints. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1978, p 83.)

鹰嘴囊炎时,触扪鹰嘴囊即能确定压痛和肿胀部位。它与肘关节炎的区别是肿胀与压痛位于鹰嘴旁沟。

腕和手

第一伸指区间是腕部腱炎的常见部位,即 de Quervain 病。伸指区间内有拇伸短肌和拇外展长肌。此症一般见于中年妇女,表现为腕桡侧疼痛,主动运用患手时常更加剧。确诊可作 Finkelstein 试验,即拇指包握拳内,手向尺侧背动偏移(图 277-5)。de Quervain 病时即可产生剧痛。肿胀和压痛常见,位于尺骨远端上受累肌腱处。

扳机指(trigger fingers)是主动运用手指时发生的疼痛性咔嗒音,患者试图伸展屈曲的手指时有被锁定的感觉。这是手掌 A1 支持性滑车(retinacular pulley)增厚所致,使腱鞘内肌腱受到围困。

髋

转子区有三大黏液囊,其中临床意义最大的是在臀大肌和大转子间的臀大肌束(图277-6)。患者诉

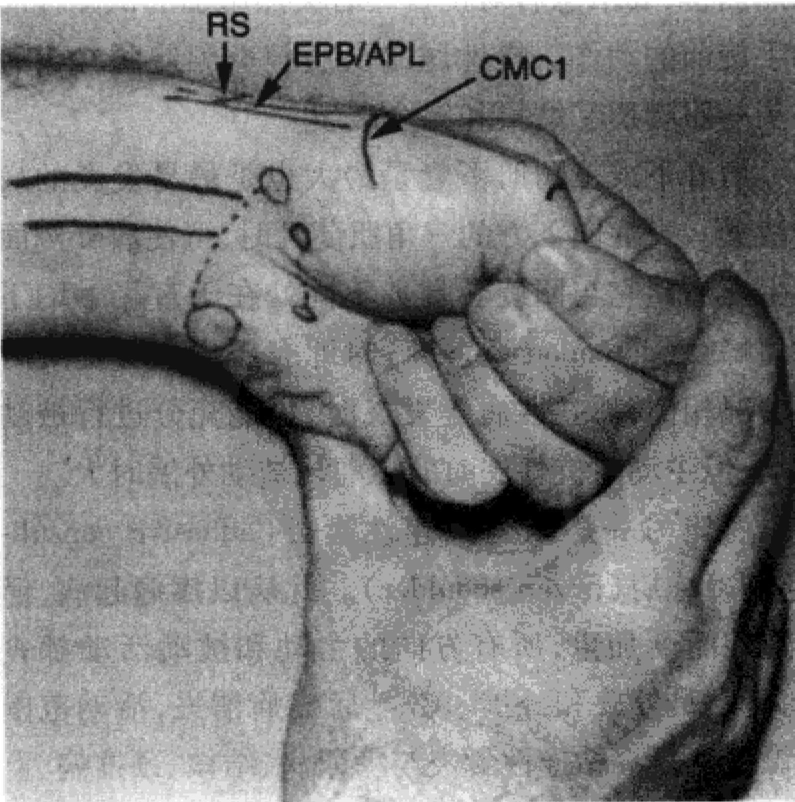
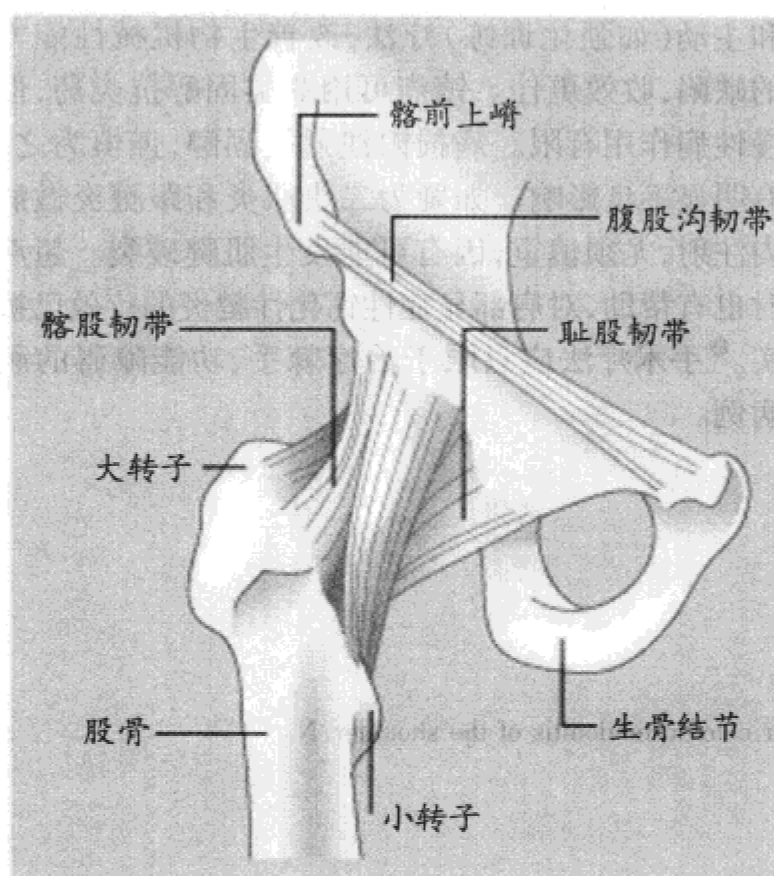


图 277-5 检查 de Quervain 腱鞘炎的 Finkelstein 试验。腕向尺侧偏移时拇伸短肌和拇外展长肌(EPB/APL)的发炎总鞘即被牵张而引起急剧疼痛。RS = 尺骨茎突,CMC 1 = 第一腕掌关节。(由 Canoso JJ〈ed〉. Rheumatology in Primary Care. Philadelphia: WB Saunders, 1997, p 219.)



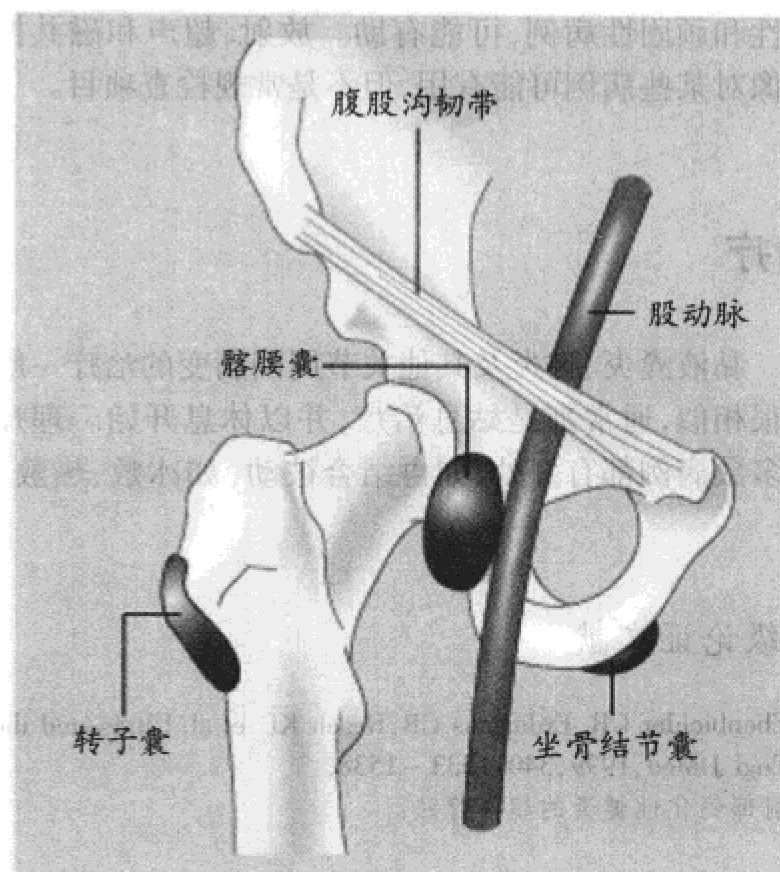


图 277-6 A,髋关节前面和骨性结构图解。B,髂腰、转子和坐骨结节滑囊(胀大时)与髋关节及周邻组织关系的示意图。(由 Polley HF,Hunder GG〈eds〉. Rheumatologic Interviewing and Physical Examination of the Joints. 2nd ed. Philadelphia:WB Saunders,1978,p 183.)

述髋痛,髋关节病变与转子痛,通过检查很快即可区分。髋关节病时,髋关节被动转动受限,并有压痛,而转子囊炎时则否。直接触扪大转子外侧和后外侧,转子囊炎即有压痛,而髋关节病时则无。

髂腰囊居真性髋关节前,可致髋前疼痛。腹股沟前部即髋关节前区如有压痛和肿胀,可能是髂腰囊炎引起的,须与腹股沟疝鉴别。

膝

膝有很多黏液囊组织,可因过度使用、外伤或感染而发炎。髌上黏液囊可因外伤或感染而发炎即髌前黏液囊炎(prepatellar bursitis),肿胀和压痛都限于髌前区。沿膝内、外侧触扪,改变不很明显。关节炎时整个滑膜都将因滑膜炎或渗出而肿胀。

鹅足黏液囊炎(pes anserine bursitis)时,疼痛在膝内侧,胫骨内坪下方,因为该囊位于胫前粗隆内侧,关节内侧线下数厘米处。肿胀常不明显,压痛只限于囊区,膝关节被动活动范围未受压痛影响。

髌腱炎(patellar tendinitis)通常是因髌腱使用过度所致,患者诉膝前疼痛,可因主动运用四头肌(如跳跃)而加剧。检查髌腱有压痛。

髂胫束过紧所致髂胫囊炎(iliotibial bursitis)疼痛位于膝外侧,髂胫束通过股骨外髁时有咔嗒感。检查时压痛限于膝外侧区,但无任何渗液。

踝

跟后囊炎(retrocalcaneal bursitis)和跟腱炎(Achilles tendinitis)都可因跟腱的主动负荷而在踝后发生疼痛。跟后黏液囊位于跟骨和跟腱之间,检查时根据压痛是在跟腱还是在跟后囊区,即可对二者作出鉴别。因为二者的预后很不相同,跟腱破裂只有可能发生跟腱炎。

足

跖腱膜炎(plantar fasciitis)常与足的很多生物力学方面异常有关,如弓形足(pes cavus),平足(pes planus),跟腱过紧等。最常见的症状是足跟内侧跖面疼痛,深按足跟跖面如有疼痛,即可确诊。

影像检查

影像检查对急性腱炎及黏液囊炎意义不大,但对

慢性和顽固性病例，可能有助。放射、超声和磁共振成像对某些病例可能有用，但不是常规检查项目。

治疗

黏液囊炎、腱炎及其他关节周围病变的治疗一般都很相似，通常都是姑息治疗，并以休息开始。理疗对多数病例都有好处，如再结合被动（如冰敷、热敷）和主动（如强化训练）疗法，改善生物机械性能方面的缺陷，收效更佳。镇痛可用非类固醇抗炎药，但对慢性病作用有限。病损内注射类固醇，谨慎为之，因有明显不良影响。如疑为二头肌炎和跟腱炎做病损内注射，尤须慎重，因有可能发生肌腱破裂。超声有时也有帮助，对肩部显症性钙化性腱炎的疗效已被证实。❶手术疗法应只限于治疗棘手、功能障碍的顽固病例。

A 级论证文献

❶Ebenbichler GR, Erdogmus CB, Resch KL, et al. Ultrasound therapy for calcific tendonitis of the shoulder. N Engl J Med, 1999, 340:1533 - 1538.
肩部钙化性腱炎的超声疗法。

推荐文献

Koopman WJ, Boulware DW, Heudebert GR (eds). Clinical Primer of Rheumatology. Lippincott, Williams & Wilkins, 2003.
《风湿病临床入门》，为工作繁忙的临床医生编写的专著，重点讨论治疗和诊断问题。

Speed CA, Richards C, Nichols D, et al. Extracorporeal shock - wave therapy for tendonitis of the rotator cuff. A double-blind, randomised, controlled trial. J Bones Joint Surg Br, 2002, 84:509 - 512.
作者等的双盲随机对照试验证明：体外震波疗法治疗回旋套肌炎并无疗效。

（王贵才 译；王小磊，吕媛媛 校）



第278章

类风湿性关节炎

James R. O'Dell

定义

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis;RA)是慢性系统性炎症性病变,病因未详,主要侵害滑膜组织(synovial tissues)。类风湿性关节炎(RA)相对常见,世界各地成年人口中,患病率约1%。RA使病人的寿命缩短,多数患者的生命质量也明显减低。正像本病定义所述,RA是系统性疾病,实际上所有病人都有一些系统性症候,如疲劳,低烧,贫血,急性期反应物即红细胞沉降率(血沉)(ESR)及C反应蛋白(CRP)增高等。虽然有这些系统症候,但是RA的主要累及部位还是滑膜(synovium),变化无常的临床症候多出于此。滑膜组织增生失控,产生过多液体,侵蚀骨周,肌腱和韧带亦受损害。

所幸近10年来,RA治疗面貌已发生很大改变。多数病人都能从现有治疗受惠,特别是得到早期诊断并能及时给予适当治疗的病人。

流行病学

RA见于世界各地,成人中流行率(prevalence)普遍在0.5%~1%。妇女患病率约为男子2~3倍,此中原委现亦未详。任何年龄都能发生RA,但男子在45岁以前发生很少。从现有数量还相对较少但起步很好的队列研究看来,妇女年发生率约为40:100 000,男子约为其半。这些数字可因队列年龄而明显改变。现有最佳资料提示,妇女中RA发生率随年龄增长,至约45岁后即进入高坪。青年男子中RA发生率比妇女低得多,约为妇女的1/3,但也随年龄不断增加,到65岁以后,已达妇女发病水平。由于RA发生率的增加和到一定年龄后的稳定,又是终生性疾病,因此每10年为一组统计,RA患病率是一直走高的。近来资料强烈提示RA发生率(特别是类风湿因子阴性的RA发生率)正在下降。此中原委现亦未详,如能阐明,将使人们对RA病因及发病机制的认识大为提高,甚至可能开始考虑RA的预防对策问题。

RA有明显遗传成分,因此文献报道在某些群体中RA极为罕见而在某些群体中又极常见的情况,是不足为异的。最显著的如,尼日利亚农村有过无人受累RA的报道,而在奇珀瓦(Chippewa)、亚基马(Yakima)和因纽特(Inuit)美洲土著人部落中的某些研究,RA患病率高达5%。

遗传学

遗传在RA的发生风险和病情轻重中,都有明显影响。双生研究发现在同卵双生中RA同病率(concordance rate)平均约15%~20%,异卵双生约5%。同卵双生的研究既说明遗传的意义,也表明遗传显然还不是唯一重要因素,否则同病率就应是一致的。

RA与人类某些白细胞抗原(HLA)等位基因特别是HLA-DR4的相关性,可使RA发生风险增加,是人们久已熟知的。现在知道,这种相关性是由于DRβ1链上第3高变区(hypervariable region)的特定氨基酸序列。DR分子位于抗原呈递细胞表面,使T细胞能从DR识别抗原。DR分子上的高变区对抗原识别特别重要。DRβ1链上氨基酸序列见表278-1,它们中间,有些与RA有关,有些无关。与RA有关的序列称为“共同表位”(shared epitope)即“涉危等位基因”(at-risk allele)。很多研究都已证明:有“共同表位”的人,发生RA和有关节外症候的,比无此表位的人更多也更重。不仅如此,有2拷贝“共同表位”

表 278-1

HLA 与类风湿性关节炎(RA)的相关性

	HLA 型(等位基因)与检测方法			第 3 高变区氨基酸序列					
	同种抗血清(DR)	MLC(Dw)	DNA(DRB1)	70	71	72	73	74	最常见种群
与 RA 有关	DR4	Dw4	*0401	Q	K	R	A	A	白人(西欧)
	DR4	Dw14	*0404	·	R	·	·	·	白人(西欧)
	DR4	Dw15	*0405	·	R	·	·	·	日本人,中国人
	DR1	Dw1	*0101	·	R	·	·	·	印度人,以色列人
	DR6(14)	Dw16	*1402	·	R	·	·	·	亚基马美洲土人
	DR10	—	*1001	R	R	·	·	·	西班牙人,希腊人,以色列人
与 RA 无关	DR4	Dw10	*0402	D	E	·	·	·	白人(东欧)
	DR4	Dw13	*0403	·	R	·	·	E	波利尼西亚人
	DR2	Dw2	*1501	D	A	·	·	·	白人
	DR3	Dw3	*0301	·	·	·	G	R	白人

Q = 谷氨酰胺;K = 赖氨酸;R = 精氨酸;A = 丙氨酸;D = 天冬氨酸;E = 谷氨酸; · = 该处氨基酸与 DRβ1 *0401 同。

的人,特别是与 HLA-DR4 有关的,发生重型的破坏性 RA 的风险更大。这些与特定抗原识别部位的相关性,最终可能帮助人们认识在激发 RA 上起重要作用的那些(或那个)抗原。与此相反,有些研究则提示病人发生 RA,也许是由于共同表位使其不能识别某些关节抗原。某些 DRβ1 型在 RA 中的重要性也支持这样的观点,即从整体来说,T 细胞是与 RA 发生机制有关的。

群体研究提示对 RA 的遗传风险,只有约 1/3 可以由 HLA 区基因来解释。对同胞手足中 RA 偕发性的大规模研究提示:最终至少有 5~6 个基因被确定对 RA 发生有重要作用。目前控制肿瘤坏死因子-α(TNF-α)的基因正在受到人们的广泛关注。

白人中有共同表位的约 20%,而有此等位基因的人中,发生 RA 的概率也只是 20:1。因此测试该表位,临床实际意义有限。除遗传外,还有很多因素也

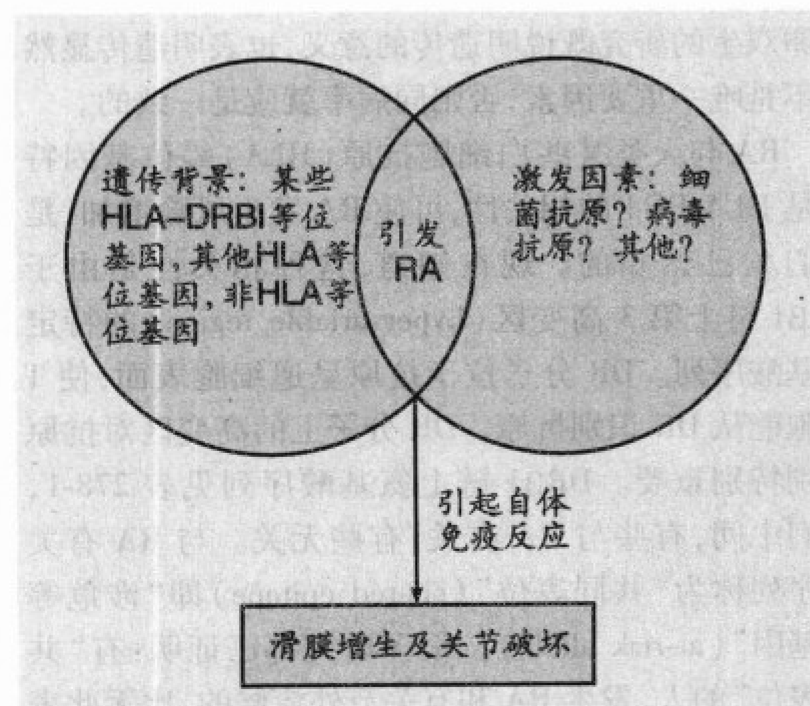


图 278-1 类风湿性关节炎(RA)的发生。

与 RA 发生率有关,有些还与 RA 轻重有关,这些因素如服用雌激素,抽烟,咖啡等。

口服避孕药可使 RA 发生率减低,由于这种作用似以雌激素含量高的口服避孕药最强,因此认为保护作用可能来自雌激素。但是有关绝经后服用雌激素预防 RA 的问题,研究结果仍未一致。

抽烟可使发生 RA 的风险明显增加。这种相关性在男子和类风湿因子阳性个体中,尤为强烈。近来欧洲研究人员报告饮用咖啡也是发生 RA 的危险因素,而北美研究人员则提出这种风险可能只限于去咖啡碱咖啡饮料(decaffeinated coffee)。

病因、发病机制和病理

RA 似为遗传和环境因素与免疫系统并最终与全身各处滑膜组织的复杂相互作用引起的(图 278-1)。RA 的遗传成分虽很明确,但有所谓共同表位的白人中,发生 RA 的每 20 人中也只有 1 人。就是同卵双生中一方有 RA 时,另一方发生 RA 的概率也只约 1/4。显然,除遗传因素外,还有其他因素参与甚至激起 RA。RA 激发因素,很久以来就是本领域的科研热点。受到关注的激发因素有细菌(分枝杆菌,链球菌,支原体,大肠杆菌,幽门螺杆菌),病毒(风疹,Epstein-Barr 病毒,细小病毒),超抗原(superantigens)等。

风湿热,反应性关节炎(Reiter 综合征),以及以后发现的 Lyme 关节炎等,都是感染性激发因素已被明确的关节炎综合征,但是这些激发因素在关节炎症候发生时,却常难以甚至无法分离到。关节炎的动物模型中,还有很多其他实例。反应性关节炎(reactive

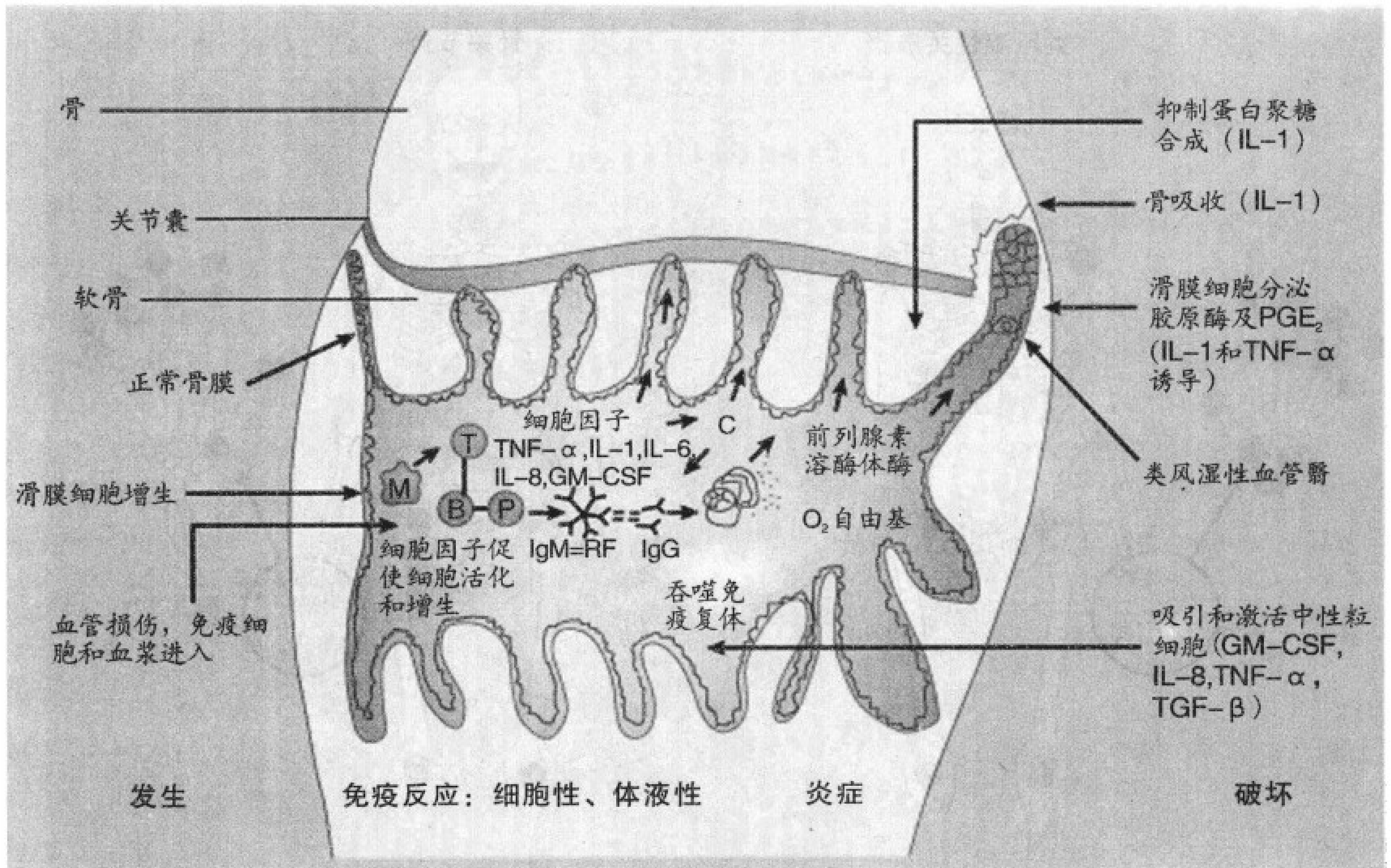


图 278-2 类风湿性滑膜炎发病机制(从左到右)。M = 巨噬细胞;T = T 淋巴细胞;B = B 淋巴细胞;P = 浆细胞;IL = 白介素;TNF-α = 肿瘤坏死因子-α;TGF-β = 转化生长因子-β;GM-CSF = 粒细胞 - 巨噬细胞集落刺激因子;RF = 类风湿因子;PGE_2 = 前列腺素 E_2,C = 补体。

arthritis)也许是与 RA 最有关的例证。现已充分证明:在各种不同而特异的感染性激发因素中,任何一种如被送达有某种遗传背景(大多为 HLA-B27)个体的特定部位(胃肠或生殖泌尿道),就会引起反应性关节炎。不仅如此,个体年龄和性别也就是免疫系统的成熟度,在此症的发生中可能也很重要,因为男子主要在 15 ~40 岁间发生。这个问题一旦破解,与此相似的 RA 病理生理也能迎刃而解了。

滑膜组织何以成为 RA 自身免疫性炎症过程的主要作用靶,现仍未详。但只要引起了 RA,全身滑膜组织就会成为 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞和滑膜细胞的复杂相互作用场所(图 278-2)。由此引起的滑膜组织增生(滑膜炎),就会产生大量滑液,并有血管翳(pannus)向邻近骨和软骨浸润。滑膜炎使骨和软骨受到破坏,肌腱和韧带被牵引、破裂。临床上即表现为 RA 的畸形(图 278-4,图 278-5,图 278-9)和功能障碍。

在引起并使 RA 持续进行上,哪个作用更大,还有争议,二者似乎都很重要。滑膜组织中,似以 T 细胞特别是活化 Th1 型细胞作用为主。这些 T 细胞是由巨噬细胞、B 细胞或滑膜细胞出示的某种尚未洞悉的 DR 系列抗原激活的,分泌的细胞因子促使滑膜继续增生。很多学者都认为,虽然 RA 可由外来抗原激活,但一旦发生,就能由自体抗原持续进行下去。巨噬细胞产生的细胞因子,特别是白介素-1(IL-1)和 TNF-α 在这个炎症过程中起核心作用。对抗这两种细胞因子中任何一种的生物产品,已证明对 RA 动物模型和病人都有明显功效,也是此说的有力佐证。

体液免疫系统也有一定作用。类风湿因子作为 RA 血清学标志一事,久已为人熟知,它与较重病变包括骨侵蚀和关节外症候的相关性,也是人们熟知的。但何以会产生过多类风湿因子,究竟起到什么样的作用,现仍未详。类风湿因子的产生,可能使补体激活增多,促使溶酶体酶、激肽和氧自由基释出。近来还已报道很多对 RA 比较具有特异性的其他自体抗体,包括作用于Ⅱ型胶原、人类软骨 gp 39 和瓜氨酸蛋白抗体。虽然在很多病例中这些抗体水平与病情较重有关,但总体说来这些抗体有何作用仍待澄清。

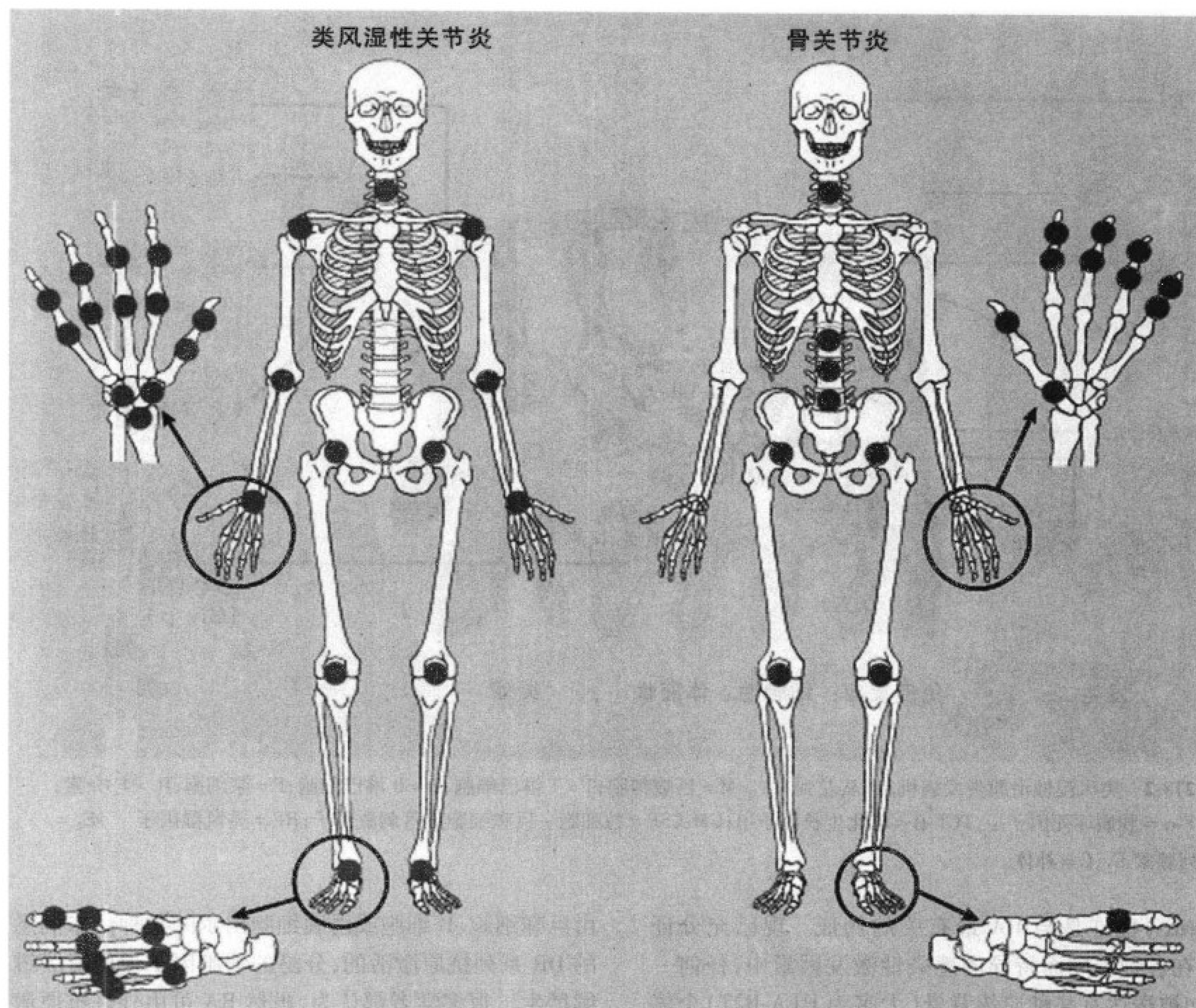


图 278-3 两种最常见关节炎(类风湿性关节炎和骨关节炎)分布类型的比较(以黑圈表示关节受累区)。

诊断

现有 RA 治疗方案都强调早期积极应用缓解性抗风湿药(disease-modifying antirheumatic drug; DMARD),因此早期诊断 RA 的重要性是怎么强调也不算过分的。遗憾的是没有一种单项体征或检查项目,堪称 RA 的特有病征。恰恰相反,RA 只是一项临床诊断,必需综合病史和体检资料,临床医师还须对此有充分认识和警觉。表 278-2 所载 RA 分类标准,虽然不是专为 RA 诊断提出的,但却广泛用于协助诊断。前 5 条都是临床的,也就是由查体和与病人交谈中取得的。只有最后两条须作检验或放射线检查。须要强调的是,前 4 条至少须已存在 6 周以上,才能据以诊断 RA。因为很多情况包括与病毒有关的情况,也常引起自限性多关节炎症候,看上去与 RA 毫无二致,有时甚至有类风湿因子出现。这些症候一般持续 2~3 周,很多医师对此过于谨慎,以致把 RA 诊断推迟

表 278-2

类风湿性关节炎分类标准*

1. 晨僵(≥1 小时)
2. 3 个以上关节肿胀(软组织)
3. 手关节(PIP,MCP 或腕)肿胀(软组织)
4. 对称性肿胀(软组织)
5. 皮下小结
6. 血清类风湿小结
7. 放射线像上手或腕关节侵蚀及关节周围骨质稀少

* 1~4 条须持续 6 周以上;2~5 须由同一医师观察到。7 条中须有 4 条才能分类为类风湿性关节炎。

MCP = 掌指(关节);PIP = 近端指间(关节)。



图 278-4 早期类风湿性关节炎表现为手的近端指间和掌指关节软组织肿胀。此时 X 线像可见软组织肿胀,近关节处骨质疏松,有时甚至可见早期边缘性侵蚀。

数月甚至数年,坐失治疗良机。对大多数 RA 病人来说,都应力争在起病 3 月内确诊并予 DMARD 治疗。

虽然病情变异很大,但多数 RA 病人起病都较隐匿,多处关节出现疼痛、僵硬和肿胀,历时数周至数月。RA 的关节症候可能伴有系统症状,如疲劳,低烧,体重减低等。次常见情况是暴发性起病,几乎都在夜间发生,患者可能以单关节炎(monoarthritis)或寡关节炎(oligoarthritis)持续甚久,以后才转为更典型的关节受累症候。还有少数病人可能先以 RA 的关节外症候出现,以后再转到关节。

关节受累的布局,是提示诊断的重要线索(图 278-3),RA 病人就诊时关节受累情况也不一致,一般症状是从手(近端指间〈PIP〉和掌指〈MCP〉关节)和足趾(跖趾〈MTP〉关节)开始的。重要的是 RA 不会累及远端指间(DIP)和足趾小关节(图 278-3)。如远端指间(DIP)关节受累突出,诊断亦须另作考虑(如骨关节炎〈OA〉及银屑病性关节炎)。以后 RA 再"转移"到较大关节,如腕,膝,踝,髋,肩等(大致以此先后累及)。关节症状的病史(关节痛)虽很重要,但诊断 RA 还须在体检时看到炎症(肿胀或发热)。

晨僵(morning stiffness)是炎症性关节病的表现,也是 RA 的突出症候。RA 的特征是早晨或长时休息后作开始活动时最重。这种发生在关节或其周围的僵硬,常持续数小时,对它的定量评估,也是衡量病情改善的一种方法。热敷和活动可使僵硬缓解,减轻和消除僵硬,则是治疗的一项明显目标。

表 278-3

类风湿性关节炎的鉴别诊断

疾病	皮下小结	类风湿因子
病毒性关节炎(乙肝,丙肝,细小病毒,风疹等)	−	+/−
细菌性心内膜炎	+/−	+
风湿热	+	−
结节病	+	+
反应性关节炎	−	−
银屑病性关节炎	−	−
系统性红斑狼疮	+/−	+
原发性 Sjögren 综合征	−	+
慢性痛风石性痛风	+	−
焦磷酸钙病	−	−
风湿性多肌痛	−	−
骨关节炎(侵蚀性)	−	−

− =不存在;+ =常有;+/− =偶有。

鉴别诊断

早期确诊 RA 虽非易事,但却很重要,因为只有这样才能使病人从治疗中获得最大效益。一旦病变已经发生和活动多年,查体和 X 线检查已有典型畸形,则对多数病例来说,诊断已是一目了然的了。遗憾的是一旦病变发展到这一步,很多(如果不是所有)畸形都已非药物所能治理。

很多疾病都可能类似 RA(表 278-3)。在本病早期,需考虑自限性病毒性疾病,特别是乙型和丙型肝炎,细小病毒,风疹(感染或预防接种),EB 病毒等。系统性红斑狼疮、银屑病性关节炎和反应性关节炎,任何时段都可能对RA构成诊断难题。面对这3种近似病



图 278-5 手的严重晚期类风湿性关节炎。注意两腕背面肌腱高度肿胀,肌肉则为高度消瘦,掌指关节向尺侧偏斜,指呈鹅颈样畸形。(由 Forbes CD, Jackson WF. Color Atlas and Text of Clinical Medicine. 3rd ed. London:Mosby,2003.)

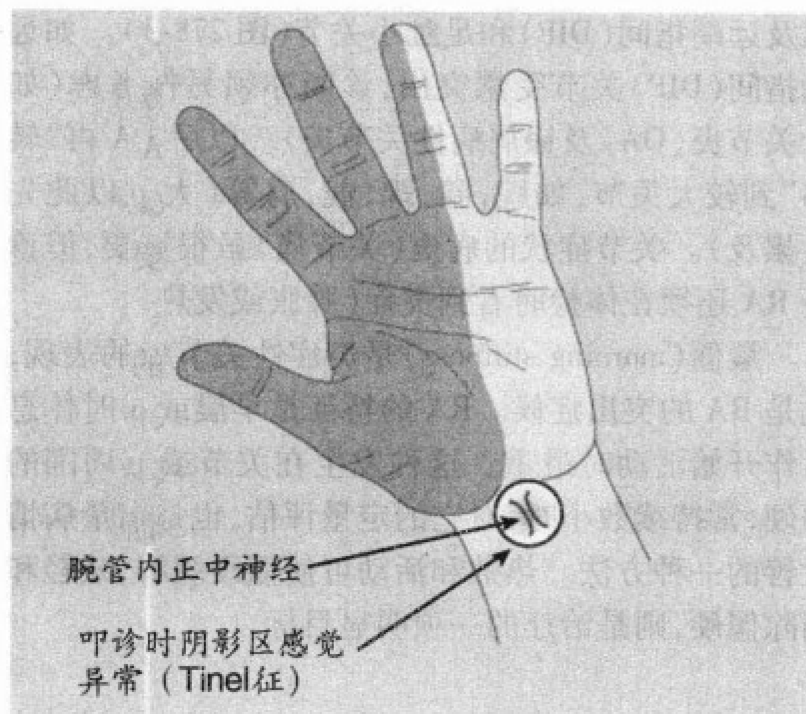


图 278-6 腕部肿胀（腕管）正中神经受压时的疼痛和感觉异常（阴影）区。

变，应注意通过病史和体检，澄清相关临床特征，如皮疹，口腔溃疡，指甲改变，指（趾）炎（dactylitis），尿道炎，以及肾、肺、胃肠和眼科问题等。特别是对老人来说，应考虑到暴发性 RA，血清阴性对称性滑膜炎并有凹陷性水肿（缓解中），癌旁综合征（paraneoplatic syndrome）等。慢性痛风石性痛风（chronic tophaceous gout）也可能类似严重小结性 RA。甲状腺功能减退不仅可能有很多风湿症候，而且也常伴有 RA，因此应加注意。

临床表现

关节症候

RA 能侵害任何可动关节的滑膜（图 278-3）。最常见的情况是始发于掌指（MCP）、近端指间（PIP）和跖趾（MTP）等关节，继以腕、膝、肘、踝、髋、肩等关节（大致按此顺序）。早期治疗有助于限制关节受累数。RA 侵害颞颌、环杓及胸锁关节的较少，若发生也较迟。RA也能累及颈椎上部，特别是C1 ~ C2连


A


B

图 278-7 两种最常见类型关节炎（类风湿性关节炎和骨关节炎）时的膝关节比较。A，严重类风湿性关节炎时，关节内外侧区间可见关节腔几为完全对称性消失，软骨下硬化及骨赘形成则近于无。B，典型骨关节炎时，关节腔一个区间几近完全消失，而另一区间关节腔仍正常甚至有所增大。骨关节炎典型受累区软骨下硬化亦甚明显。

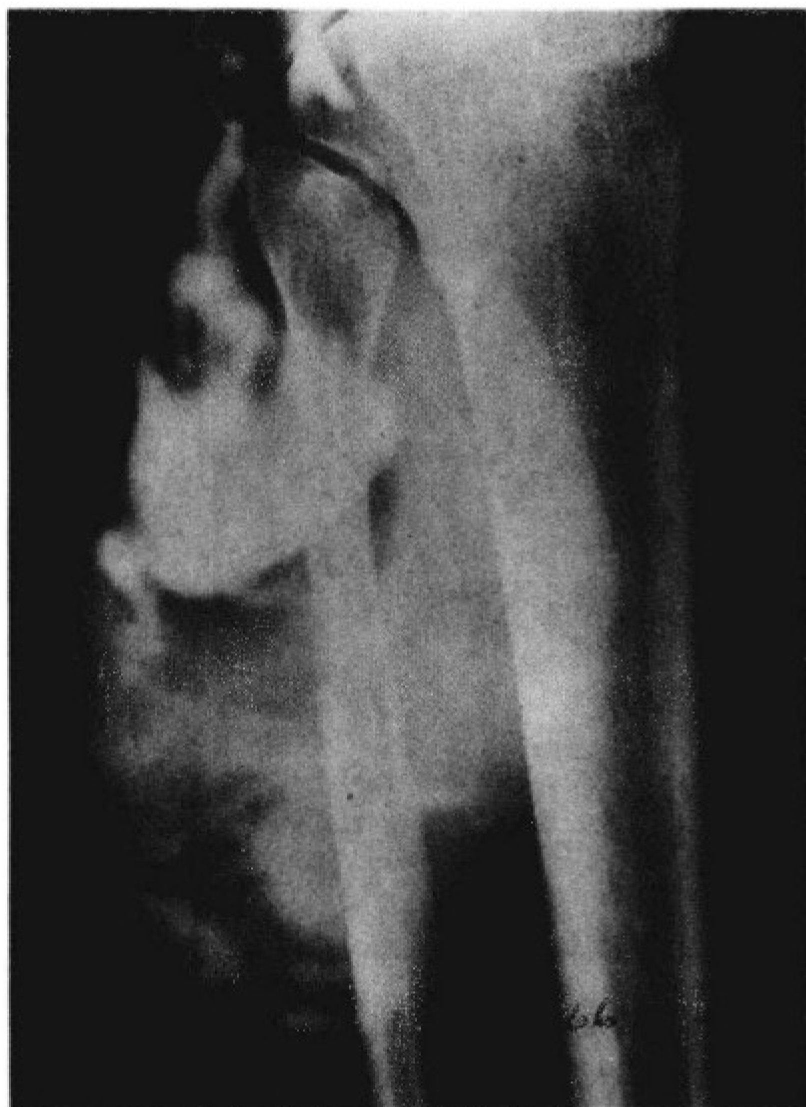


图 278-8 膝关节造影。注意染料进入腘窝,经一窄道进入滑膜大囊肿(Baker 囊肿),后者已潜入腓肠肌软组织。

接处,但与脊柱关节病(spondyloarthropathies)不同,不会侵害脊柱其他部位。但 RA 病人更易发生骨质疏松,应想到这种可能,早为处理。

手

几乎所有病例都以手为主要受累部位,RA 引起的病废,很大部分是手的损害和功能障碍造成的。早期典型病变见图 278-4,PIP 和 MCP 肿胀很易见到。但 DIP 很少受累,如 DIP 明显受累,诊断应另作考虑。图 278-5 是典型尺骨侧偏斜和鹅颈畸形(PIP 过伸),是比较明确的晚期病例常见病征。MCP 过伸还可造成纽孔状畸形(boutonniere deformities)。如临床病变还在活动,手功能将缓渐破坏。个别手指可因肌腱破裂而突然丧失功能,此时应精心遴选长于此道的手外科医师进行修复。

足

几乎所有 RA 病人早期即有足受累,特别是 MTP,放射线像上足侵蚀至少不迟于手。趾常因半脱位,引起双重问题:皮肤破溃并在趾上形成溃疡;而通常对 MTP 头起保护作用的衬垫丧失,则使患者步履疼痛。

腕

多数 RA 病人都有腕关节受累,一般都有尺侧偏斜,受累严重者,可能发展为掌骨半脱位。即使在 RA 早期,腕内和周围滑膜增生也能使正中神经受压,引起腕管综合征(图 278-6)。以后滑膜增生还能累及肌腱,造成肌腱破裂。

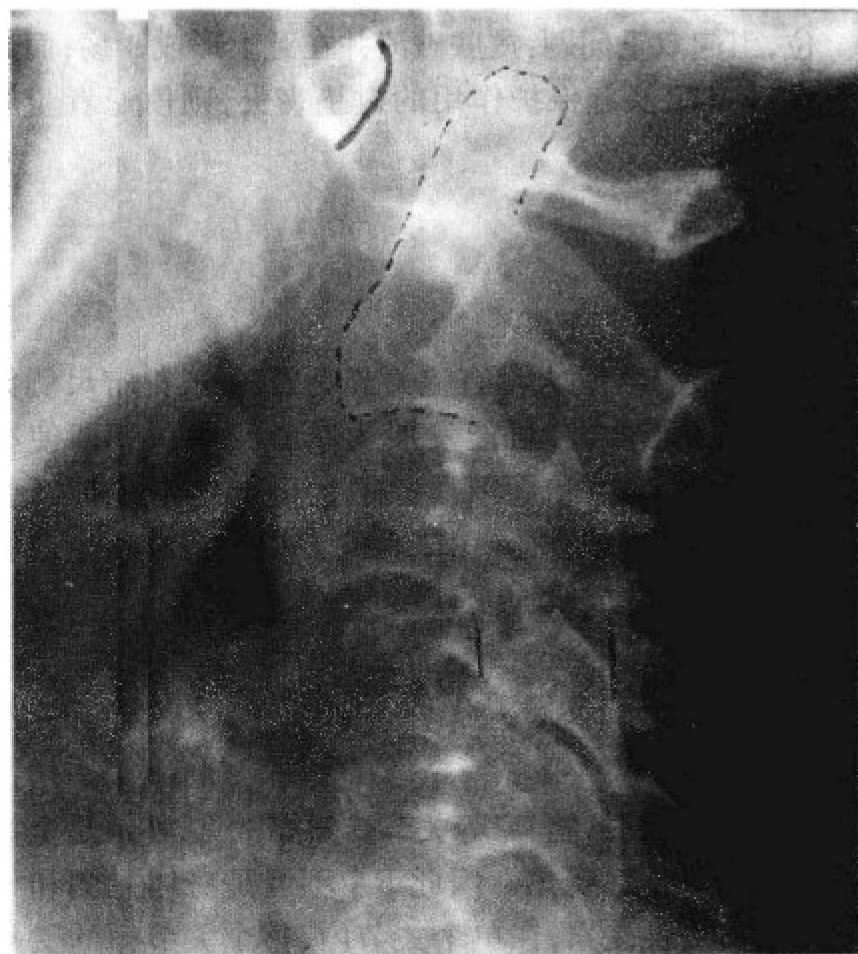
大关节

膝、踝、肘、髋、肩等关节受累亦常见,特征是全关节面的对称性受累。因此 RA 不但是身体一侧和另侧的对称性受累,在单个关节内,整个关节面的受累也是对称的。以膝而言(图 278-7A),内外侧区间都大为狭窄,这与骨关节炎时(图 278-7B)只累及关节腔一个区间的情况显然不同,

任何关节(无论大小)周围都可发生滑囊囊肿(synovial cyst),有时是以波动性软肿块出现,成为诊断难题。膝的滑囊囊肿也许是最典型的。膝关节滑液产生过多时,可能聚集在腘窝(腘囊肿或 Baker 囊肿)(图 278-8);囊肿可能压迫腘神经、动脉或静脉,并向小腿组织潜行(通常是向后潜行),也可能破溃。滑液潜行可能只有轻微不适(如胀满感);囊肿破裂炎症性内容物外渗,则可发生明显疼痛和肿胀,以致误作血栓性静脉炎,即所谓假血栓性静脉炎综合征(pseudothrombophlebitis syndrome)。确诊可做腘窝和小腿超声检查,排除血栓性静脉炎,但后者也是腘囊肿可能引起的。治疗腘(Baker)囊肿,应向关节内注射糖皮质激素,控制膝内炎症性病变。

颈

RA 一般不侵害中轴骨,但颈椎特别是 C1 ~ C2 例外。像它处 RA 一样,此处也能发生骨侵蚀和韧带损害,并可引起半脱位(图 278-9)。这种半脱位一般都很轻微,对此病人和保健人员只需小心在意,不要使颈部用力屈曲;但个别患者半脱位很重,可能危及颈髓,死亡亦有报道。



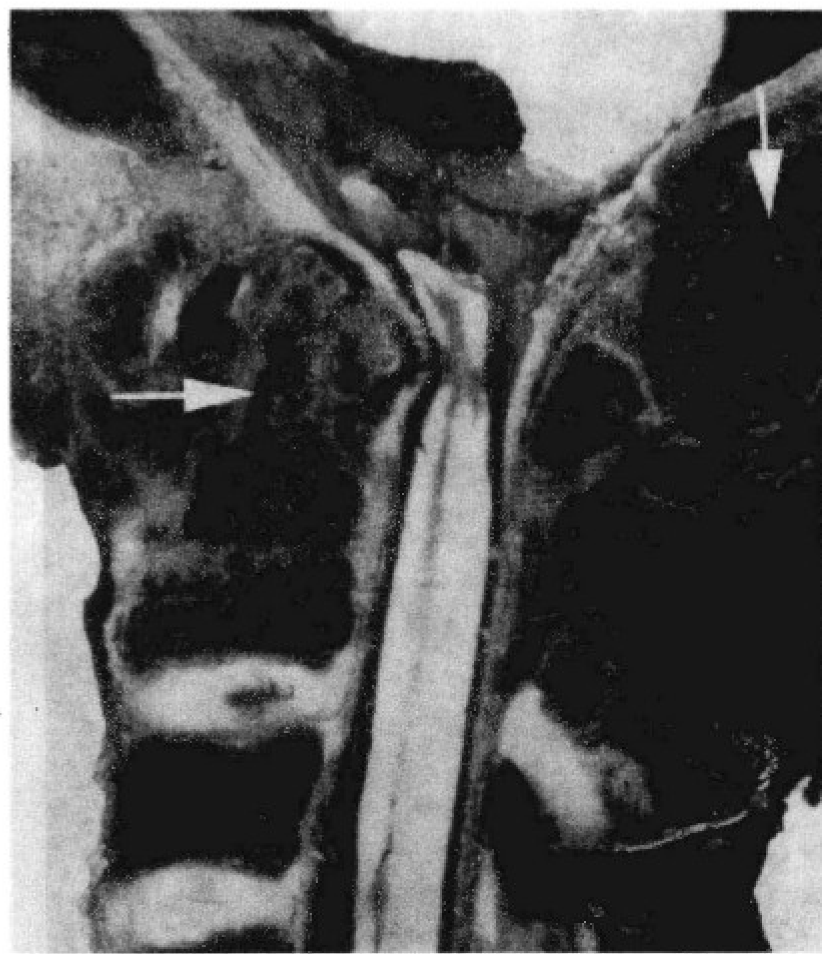


图 278-9 类风湿性关节炎病人颈椎侧位像和外侧病理标本。A,C2 椎体和齿状突以虚线标示,C1 前部后面以实线标示。正常 C1 与 C2 间隔只有 2~3 cm。B,死于 C1~C2 半脱位病人的病理标本。横箭头为齿状突,向后半脱位使脊髓严重受压,几至切断。纵箭头指为解除半脱位而试作骨移植处,箭头下可见骨移植未愈合区,下方的金属固定丝仍在该处。

其他关节

只要是有滑膜存在的部位,就可能发生 RA 问题。包括颞颌、环杓和胸锁关节。环杓关节(cricoarytenoid joint)用于声带的外展和内收。受累时患者咽喉有胀满感,或声音嘶哑,少数患者声带几已相依融合,引起急性呼吸窘迫症候,有时伴有喘鸣,此时可能须作紧急气管切开以挽救生命。



图 278-10 类风湿小结。此例在前臂伸侧和鹰嘴囊的典型部位,有大型类风湿结节出现。

关节外症候

RA 常有疲劳,消瘦,低烧等系统症候,像其他关节外症候一样,也以有类风湿因子(血清阳性)患者



图 278-11 类风湿小结。此例在关节处可见多发性类风湿小结,有些病例可以小结为其临床突出征象。但少数情况下,亦可作为氨甲蝶呤治疗的副作用而出现。

更为常见。

皮肤

约1/4 RA病人有皮下小结,患者几乎都是血清阳性的。有小结而无类风湿小结的病人,应注意是否为其他病变如慢性痛风石性痛风等。小结几可见于任何部位(包括肺、心,眼),但以伸侧皮下(特别是前臂)(图278-10)、关节上及受压部位等处最为常见。检查可见小结质硬,一般无压痛(除非已受损伤),有典型组织学特征,估计是小血管炎激起的。有人报道一种综合征,患者RA虽在氨甲蝶呤治疗下控制良好,但却出现小结增多的症候(图278-11)。

还可能发生以指(趾)梗死出现的小血管炎或白细胞破裂性血管炎(leukocytoclastic vasculitis)(彩页1图278-12),患者应立即给予更积极的DMARD治疗。还可能见到中、小动脉血管炎,它与结节性多动脉炎(polyarteritis nodosa)实无不同,对此亦应给予积极的全身治疗。此外,坏疽性脓皮病(pyoderma gangrenosum)在RA中的发生也在增多。

心脏

直接与RA有关的心脏受累虽不常见,但临床意义重要。RA病人由冠状动脉所致发病率和死亡率已明显增多。此中原委现仍未详,但慢性炎症、所用某些药物和静止少动的生活方式,都可能是重要危险因素。心包积液虽常见(超声心动检查约50%病例有之),但一般皆无症状。少数病人长期心包病变可能引起纤维蛋白性心包炎(fibrinous pericarditis),临床上病人可能以缩窄性(constrictive)心包炎出现。类风湿因子偶可发生在心脏传导系统,致有心脏传导阻滞发生。

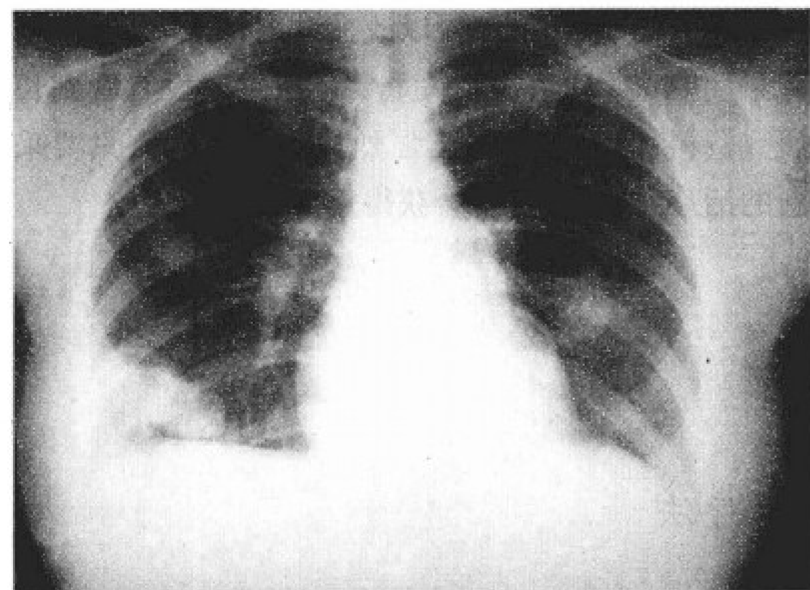


图278-13 两肺下叶类风湿小结。(休斯敦Martin Lidsky医师惠赠。)

肺

RA的肺症候有胸水、类风湿小结和肺实质病变。胸膜渗漏以男子较多,一般量小而无症状。值得注意的是:RA胸水的特征是葡萄糖水平及pH减低,故有时可能误作脓胸(empyema)。肺内亦可发生类风湿小结(图278-13),特别是男子;一般都是实体,但可能钙化、成腔或被感染。小结偶可破溃而成气胸(pneumothorax)。接触煤尘的RA病人,可能出现弥漫性结节性阴影(Caplan综合征)。类风湿结节与肺癌的鉴别可能不易,特别是孤立性损害时,如果是这样,就要采取断然诊断措施。

RA病人的肺可能发生弥漫性间质纤维化(diffuse interstitial fibrosis),并可发展为胸片上的蜂窝样改变,呼吸困难不断增加。少数病人发生闭塞性细支气管炎(bronchiolitis obliterans)。有时伴有机化性肺炎(organizing pneumonia)。发生闭塞性细支气管炎即提示预后不良,以D-青霉胺及金剂治疗时发生较多。

眼病

RA的最常见眼病是继发性Sjögren综合征所致干性角膜结膜炎(keratoconjunctivitis sicca)(眼干燥症病)。还可能伴有口腔干燥(xerostomia),腮腺肿大,淋巴结病亦偶见。还可能发生巩膜炎(scleritis),病情发展巩膜变薄时(体检时可由染色发现)可致疼痛。巩膜炎可至穿孔,即穿通性巩膜软化(scleromalacia perforans)。少数病人可因眼上斜肌腱发炎而致复视(Brown综合征)。

神经症候

末梢神经围困综合征(peripheral nerve entrapment syndrome)是RA病人常见的,特别是正中神经在腕部被困的腕管综合征和胫前神经在踝部受困的跗管综合征(tarsal tunnel syndrome)。还可因血管炎而致多发性单神经炎(mononeuritis multiplex)和诸多神经疾患。C1~C2半脱位可致脊髓病(图278-9)。

中枢神经系统中类风湿小结虽有报道,但实罕见,一般皆无症状。

FELTY 综合征

RA、脾大和中性粒细胞缺乏三联征即 Felty 综合征。见于血清阳性的严重病例,还可伴有肝大、血小板减少、淋巴结病及发热。Felty 综合征病人大多无需特殊治疗,但应对严重 RA 积极治疗。如中性粒细胞高度缺乏(<500/μL),而又屡发细菌感染或小腿溃疡经久不愈,可能须作脾切除术。

有些过去被认为是 Felty 综合征的 RA 病人,末梢血中白细胞主要为有颗粒的大淋巴细胞,中性粒细胞几近于无。现知此症是**大颗粒淋巴细胞综合征**(large granular lymphocyte syndrome),估计是T细胞性白血病的变种。如在 RA 时出现,预后甚佳,在氨甲蝶呤治疗下,中性粒细胞缺乏常能取得戏剧性改善。

实验室检查

RA 病人最富特征的实验室检查所见是有类风湿因子存在,约见于 80% 病例。类风湿因子是上世纪 30 年代发现的,它是一种以 IgG 为抗原的抗体。类风湿因子的存在,与较重关节病和几乎所有关节外症候都有强烈相关性。但类风湿因子在 RA 病因及发病机制中究竟起何作用,现仍未详。除 RA 外,类风湿因子还可见于其他很多疾病,特别是对免疫系统构成慢性刺激的病变(表 278-3)。RA 病人还有很多其他自体抗体,如抗核抗体(约见于 30% 病例)和抗中性粒细胞胞质抗体,特别是核周型的(也约见于 30% 病例)。

表 278-4

类风湿性关节炎的非关节症候*

部位	症候
皮肤	小结,质脆,血管炎,坏疽性脓皮病
心脏	心包炎,过早发生动脉硬化,血管炎,瓣膜和瓣环小结
肺	胸膜渗漏,间技性肺疾病,闭塞性细支气管炎。类风湿小结,血管炎
眼	干性角膜结膜炎,巩膜表层炎,巩膜炎,穿通性巩膜软化,外周性溃疡性角膜病
神经系统	围困性神经病,颈髓病,多发性单神经炎(血管炎),末梢神经病
造血系统	贫血,血小板增多,淋巴结病,Felty 综合征
肾	淀粉样变性,血管炎
骨	骨质稀少

多数 RA 病人都有慢性贫血。贫血程度与病变活动度平行,控制病情或应用红细胞生成素(erythropoietin),可使血红蛋白恢复正常。血小板常增多,炎症控制后,血小板计数也能恢复正常。急性期反应物血沉(ESR)及 C 反应蛋白(CRP)水平也与病变活动度平等,持续增高无论就关节破坏还是死亡率而言,都非佳兆。白细胞计数增高或正常不一,Felty 综合征时则大为减低。

RA 时的滑液特征是白细胞数在 5000 ~ 100 000/mm^3,其中 2/3 为多形核白细胞。遗憾的是滑液检查所见,没有一项是 RA 特有的。

病程和预后

直到不久以前,RA 还被认为是相对良性的疾病。但是现已确知:RA 一旦发生,它就是持续终生的进行性病变,多数病人都有明显发病率,很多以此而过早死亡。长期研究证明:约 50% RA 病人患病 10 年后将被迫停止工作(这个数字约为平均数字的 10 倍)。类风湿因子阳性和共同表位阳性的病人,预后更差,发生骨侵蚀和关节外病变的更多(表 278-4)。检查时一般可见畸形或 X 线片上骨侵蚀,所成损害大多已不可逆。现已明确:多数病例的骨侵蚀都是在最初 1 ~2年发生的,早期治疗可以改变放射性改变的速率。因此早期 DMARD 治疗至关重要。虽然还没有看到长期研究资料,但短期资料已强烈提示现有病人只要采用新的治疗原则,是有机会获得重大效益的。

治疗

一般疗法

RA 是终生疾病,尚无根治疗法。诊断须凭临床资料,而治疗又有很多选项。所有这些情况,使得病

人和医生的互动更显重要,也使治疗的艺术性更胜于科学性。RA病人的最佳医疗,要求初级保健医师与风湿病专科医师的有效互动和协作,在某些病例中,是要求理疗师(PT)、职业治疗师(OT)和矫形外科医师的通力作用。鉴于病变的严重性,新疗法不断推出,而治疗又须专家善为监护,因此所有RA病人都应由风湿病专科医师进行随访。

RA的治疗目的是促使病情缓解,并通过持续治疗,使缓解保持下去(表278-5)。以现有治疗而言,RA病人如能早期治疗,约20%~35%病例可望达此目标。遗憾的是缓解需要不断用药,而这又不是所有病人都能耐受的。几乎所有病例都要以某种方式联合应用非类固醇类抗炎药、糖皮质激素和DMARD。很多(也许是大多数)病人都须联合应用不同DMARD或DMARD加生物制品,才能取得最佳控制。重要的是治疗要迅速提升,务使病情获得最大抑制,而毒性和费用最小。还要使所有RA病人对此病和将要给予的治疗,有一基本了解。多数病人都应有机会与PT及OT接触,了解运动时关节活动范围,关节保护方法,辅助性器材的运用等。RA药物治疗有以下四类药物:非类固醇类抗炎药,糖皮质激素,DMARD,生物性DMARD等。

非类固醇抗炎药

非类固醇抗炎药(NSAID)是RA病人的重要对症治疗药,但在改变内在基础病变上作用甚微或无。因此,除非同时应用DMARD,NSAID很少用于RA病人。很多内科医师在开始DMARD治疗前,为把一种NSAID改为另一NSAID而浪费不少宝贵时间。

有关NSAID的胃肠毒性反应,已有很多报道,其中很多是特别关注那些有相当数量危险因素的病人,这些因素是与毒性反应有关的。因此环氧合酶-2(COX-2)选择性药物在这类病人中特别为人熟知。有几点是必须记取的:RA病人发生心血管问题的风险明显增高,而COX-2药物抗血小板作用甚微,因此很多病人除COX-2选择性药物外,尚须加用小剂量阿司匹林,这对胃肠毒性反应有何影响,现仍未详。再者,从对肾脏和血压的影响来说,COX-2与非选择性COX-2药物似乎区别不大。而这两个问题都是RA病人要特别关注的,因为他们发生心血管病的风险明显增加。

表278-5

类风湿性关节炎取得最佳治疗效果的关键

早期准确诊断
早期DMARD治疗
争取所有病人都能获得缓解
注意监测治疗毒性
考虑和治疗并存疾病*

*重要并存疾病如心血管病,易致感染,骨质疏松等。
DMARD=缓解性抗风湿药。

糖皮质激素

糖皮质激素(glucocorticoids)用于RA治疗,已经历了半个世纪。实际上,1948年首先就是以RA来检验这种新疗法的,部分是由于当时人们认为RA是一种糖皮质激素缺乏病(这个问题至今仍未解决)。像1948年第一位病人治疗的情况一样,糖皮质激素治疗可使RA病人迅速取得戏剧性效益。不但能使症状减轻,放射线检查时的RA进展也明显减慢。[●]遗憾的是长期激素治疗毒性反应也很严重。因此了解激素在RA时的应用原则是正确应用这类药物所必需的(表278-6)。

糖皮质激素仍属于作用最强的抗炎药之列,又有显效快的特点,因此RA病人在以作用慢得多的DMARD治疗时,最好以此协同治疗,尽快控制炎症。泼尼松(prednisone)是最常用的糖皮质激素,用于RA关节症候时,剂量很少要超过10 mg/d,以后要缓渐抽减至最低有效量,同时应用的DMARD也要酌予调整,使糖皮质激素的抽减得以实现。除非同时应用DMARD疗法,糖皮质激素是很少用于RA治疗的。用药原则是以糖皮质激素迅速控制炎症,再在DMARD介入下逐渐抽减("搭桥治疗")。所有服用糖皮质激素的病人,都要充分注意防止骨坏死,对此二碳磷酸盐(bisphosphonates)已证明极具宏效。治疗关节外症候,可能需用更大剂量的糖皮质激素,特别是治疗血管炎和巩膜炎时。

DMARD

DMARD是一些能减轻或改变RA病废作用的药

物。对多数病例来说，这类药物阻止或使 RA 放射线像上进展放慢的作用，都已符合“金标准”。已列入这类的药物有氨甲蝶呤，柳氮磺吡啶（sulfasalazine；Azulfidine），金盐，抗疟药，来氟米特（leflunomide；Arava），硫唑嘌呤（azathioprine），青霉胺（penicillamine），米诺环素（minocycline）等。病人和医生都要知道：这些药物都要 2～6 个月，才能取得最大功效。因此在这些药物开始显效前，可能尚须佐以其他药物如糖皮质激素治疗。

所有这些 DMARD 都已证明对早期和较晚期 RA 有效。首先选用哪种药物，决定于病人和医生对毒性反应的考虑和监护问题，还要考虑病变活动度和同时伴有的其他疾病。在通过深入研究，阐明如何对每位病人选定最佳起始疗法前，有很多方案现在看来都很合理。重要的不是首先选择哪种 DMARD，而是要在 RA 病变发生早期开始 DMARD 治疗。

在 DMARD 中，多数风湿病医师更愿选用氨甲蝶呤，部分是由于病人对本品耐受性较好，适当监护下，很少发生严重毒性反应。氨甲蝶呤在使放射线像上 RA 进展放慢上极具宏效，一般以每周 5～25 mg 剂量，1 剂口服。这种每周服药 1 次的原则要特别强调，因为以前每日服药治疗银屑病的经验已使人认识到让肝在两次服药间隔期得到恢复的重要性。但氨甲蝶呤口服后吸收情况不尽相同，口服治疗未效时，可改皮下注射。氨甲蝶呤的副作用有口腔溃疡，恶心，肝脏毒性，骨髓抑制，肺炎等。这些毒性反应除肺炎外，调整剂量都能改善。每 4～8 周应监测血细胞计数和肝功能（清蛋白定量及天冬氨酸或谷丙转氨酶活力），必要时调整剂量。肾功能对氨甲蝶呤的清除至关重要，肾功能减低时，原来情况稳定的病人，可能发生严重中毒。肺炎虽甚罕见，但却较难预测，还可能是致死性的，特别是未停用或重新启用甲氨喋呤时。叶酸每日1～4mg，可使大多数氨甲蝶呤毒性反应明显减轻，而对 RA 的疗效似无影响。氨甲蝶呤与柳氮磺吡啶及羟氯喹（hydroxycholoroquine）联合应用，比单用氨甲蝶呤更为有效。●

表 278-6

类风湿性关节炎时的糖皮质素应用原则

不在未用 DMARD 的情况下单独应用糖皮质激素
治疗关节病时的泼尼松剂量很少 >10 mg/d
抽减至最低有效量
作为“搭桥疗法”至 DMARD 疗法奏效
注意防止骨质疏松

DMARD＝缓解性抗风湿药。

来氟米特是嘧啶拮抗剂，也是获准用于 RA 治疗的最新 DMARD。本品半衰期极长，故可先用 3 日负荷量（100 mg/d），再开始 10～20 mg/d 的每日疗法。最常见的毒性反应是腹泻，减量即可消除。同样，由于半衰期长，并有致畸可能，曾以本品治疗的妇女如希望妊娠，即使已停药数年，仍应取血测定血水平。如发生毒性反应，或正考虑妊娠，应用考来烯胺（cholestyramine）可使来氟米特由体内迅速清除。

抗疟药羟氯喹及氯喹，也常用于 RA 治疗。在 DMARD 中，它们的毒性最小，无需检血监护。但宜建议每年或两年请眼科医师检查一次，注意有无视网膜中毒现象（幸甚罕见）。抗疟药中，最常用的制剂是羟氯喹，口服量 200～400 mg/d。抗疟药常与其他 DMARD 合用，特别是氨甲蝶呤。

柳氮磺胺吡啶是欧洲最常用的 DMARD。每日 1～3 g，亦可收效。用药最初 6 月，应监测血细胞计数，特别是白细胞计数。米诺环素 100 mg 每日 2 次，治疗 RA 亦可收效。特别是对血清阳性的早期病例。本品长期治疗（2 年以上），可能发生皮肤色素沉着。

金剂是最老的 DMARD，在少数病例中，金盐肌注仍不失为极具宏效的治疗。但因本品显效慢，需肌注用药，还须多加监护（全血细胞计数和尿液分析），又常有毒性反应（如皮疹，骨髓抑制，蛋白尿等），故已不常用。

生物性 DMARD

近来研究还在不断证明细胞因子特别是 TNF-α 和 IL-1 在 RA 病理生理中的重要作用。由此直接推动了针对 TNF-α 和 IL-1 的生物制品的开发与临床应用，针对 TNF-α 的如依那西普和英利昔单抗；针对 IL-1 的如阿那白滞素。依那西普（etanercept；Enbrel）是重组 TNF 受体融合蛋白，25 mg 皮下注射每周 2 次。英利昔单抗（infliximab；Remicade）是针对 TNF-α 的鼠或人嵌合单克隆抗体，静脉注射（3～10 mg/kg）4～8 周 1 次。现已证明：二者在缓解临床症状和放射线像上 RA 进展都极有效。●,●二者显效都快（数日至数周），也是它们胜于传统 DMARD 的明显优点。

现有缺点是在费用和对长期毒性的考虑上,主要是感染(特别是结核)和失髓鞘综合征(demyelinating syndrome)问题。阿达木单抗(adalimumab)是新的抗TNF剂,可使已在服用甲氨蝶呤的病人病情改善。[5]

阿那白滞素(anakinra;Kineret)是重组人源IL-1受体拮抗剂,每日100 mg,皮下注射。现已证明本品对RA症候有效,也能使放射线像上RA进展放慢。但显效慢于TNF抑制剂,疗效也不像后者那样突出。毒性有注射处反应和肺炎(哮喘病人尤甚)。

并存病变

要使RA病人得到最佳医疗,需要了解相关的并存病变(comorbid)情况,包括发生心血管性死亡、骨质疏松、感染(特别是肺炎)的风险增加和某些癌症的风险增加。现已发现RA病人的死亡,很多是心血管病所致,可能与很多因素有关,如静态生活方式,糖皮质激素治疗,可使同型半胱氨酸(homocysteine)水平增高的治疗(如甲氨蝶呤和柳氮磺吡啶)等。但从近来明确的慢性炎症与心血管病的高度相关性看来,这可能是最重要的因素。可使RA得到早期和更好控制的治疗,预计也能使心血管性发病率和死亡率减低。医生要把RA看作心血管病的危险因素,也要十分关注RA病人的其他心血管危险因素。

RA病人普遍都有骨质疏松,早期治疗可以获得远期效益。RA病人发生感染的风险增加,而现有疗法有些还会使这种风险增加更甚。因此要告诉病人,一旦发生哪怕只是提示轻微感染的迹象,也应及早求医,特别是接受抗TNF治疗的病人。所有RA病人发生淋巴瘤的风险也增加。个别B细胞性淋巴瘤可能与免疫抑制有关,免疫抑制疗法停止后,即可消失。但RA病人发生结肠癌的风险明显减低(比值比〈odds ratios〉0.2),估计是NSAID对COX的长期抑制所致。

今后展望

认识到RA时细胞因子平衡失调,已使RA治疗取得很大进步。很多研究都在致力于进一步开发有效生物制品,调节这种平衡。现在迫切需要一种细胞因子"恒温器",能把细胞因子精密调控在所需水平,而不影响重要的免疫功能。不过就是现有治疗,对RA病人也有很多选择余地。医生面对的挑战就是为每个病人找到正确的选项。遗憾的是,在这方面可供参考的资料还很少,因此如能找到根据病人具体情况确定起步治疗最佳选项的参照依据,无论是遗传还是其他方面的,都将是RA治疗上的重大突破。此外,RA激发因素的阐明,可能也有助于预防对策的思考。

A级论证文献

1. Kirwan J. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arlthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. N Engl J Med, 1995, 333: 142 - 146.
糖皮质激素对类风湿性关节炎时关节破坏的疗效。
2. O'Dell JR, Haire CE, Erickson N, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. N Engl J Med, 1996, 334: 1287 - 1291.
单用氨甲蝶呤,柳氮磺胺吡啶+羟氯喹及三药并用治疗类风湿性关节炎。
3. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. N Engl J Med, 2000, 343: 1586 - 1593.
依那西普与氨甲蝶呤治疗早期类风湿性关节炎的比较。
4. Lipsky PE, Van der Heijde D, St Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. N Engl J Med, 2000, 243: 1594 - 1602.
英利昔单抗和氨甲蝶呤治疗类风湿性关节炎。
5. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human antitumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: The ARMADA trial. Arthritis Rheum, 2003, 38: 35 - 45.
充分人源化抗肿瘤坏死因子-α单克隆抗体治疗同时服用氨甲蝶呤的类风湿性关节炎病人。

推荐阅读

American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis,2002 Update. Arthritis Rheum,2002,46:328 – 346.
美国风湿病学会类风湿性关节炎分会公布的2002年类风湿性关节炎治疗原则,包括传统和新提出的疗法,还有为非风湿病专科医师制定的诊断步骤。

Arend WP. Physiology of cytokine pathways in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum,2001,45:101 – 106.
类风湿性关节炎时细胞因子通路的生理特征,以及能利用这种机制,开发新疗法特别是单克隆抗体的由来。

Mikuls TR,Saag KG. Comorbidity in rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am,2001,27:283 – 303.
本文强调类风湿性关节炎病人可因并存病变而陷于病废困境。

(王贤才 译;王小磊,吕媛媛 校)



第279章
脊柱关节病

Robert D. Inman

脊柱关节病(spondyloarthropathies;SpA)包括一组在临床表现和遗传易感性上都有联系的疾病,最被认可的临床亚类有强直性脊柱炎,反应性关节炎,银屑病关节炎,肠病关节炎等(图279-1)。还有为数不少的病人,虽不能列入这些疾病中的某一项,但却具有本章将要描述的某些共同临床特征,即所谓未归类SpA,他们中间,有些人经过一定时间可能发展为某一典型病变,如强直性脊柱炎等,有些人虽经长期随访研究,仍保持为未分类状态。

家族研究发现多人患有SpA的事实,充分说明上述4亚类间应有某些共同性。这些研究给人的印象是:在免疫遗传易感性(immunogenetic susceptibility)上有一共同通路,各种遗传和环境因素就是通过这条通路施加影响,构成临床典型亚类的。因此,如果在某一家族中发生的是肠病性关节炎,在另一个这样的家族中,就可能发生银屑病性关节炎。从这点来说,SpA似乎是"纯育"性的(breed true)。但是也要注意到,有些不同特征的临床表现可能极为近似,如点滴状银屑病(guttate psoriasis)与脓溢性角皮病(keratoderma blennorrhagica),因此有时很难作出简单区分。

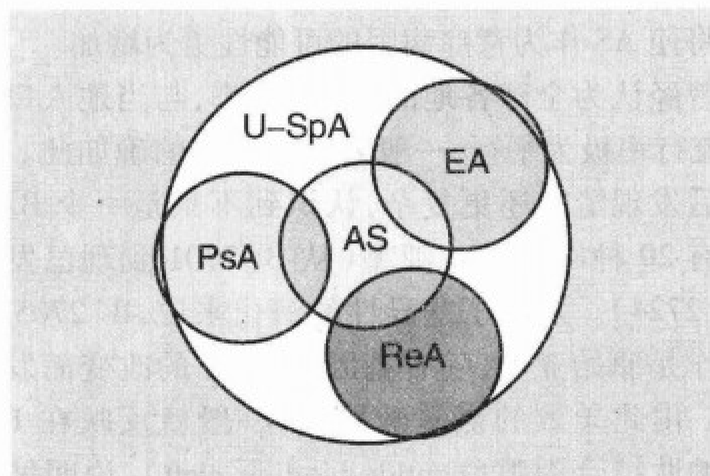


图279-1 不同SpA亚类相关性示意图。强直性脊柱炎(AS)被认为是典型SpA,具有这类病变的必备特征。AS可与银屑病性关节炎(PsA)、肠病性关节炎(EA)及反应性关节炎(ReA)重合。很多病人虽有SpA特征,但不符合所有4种界定亚类的标准,称为未归类SpA(U-SpA)。

SpA族中有几种共同特征,既把它们联系在一起,也使它们与慢性多关节炎中的主项类风湿性关节炎区分开来。关节病好发于脊柱,特别是骶髂关节。慢性炎症处的新骨形成也有一共同倾向,即以关节强直(joint ankylosis)为结局。外周关节发炎时,常在下肢,不对称。好发于肌腱在骨的附着处(起止点)。因此起止点炎(enthesitis)成为SpA最特异临床症候之一。这种靶器受累,涉及生物力学因素、神经配置、局部血管和骨髓衍生的炎症介质等方面,但确切机制仍未充分明了。无论出于什么原因,起止点和附近软骨下骨发炎都是此型关节炎的典型特征。磁共振成像(MRI)上这种炎症很有特色,因此有些研究人员就以这样的影像检查来进行诊断。

眼易发炎,特别是急性前色素层炎(acute anterior uveitis),是所有亚类的共同特征,实际上有人认为它本身就可看作SpA中的一员,因为它们也能发生在并无关节受累的同样易感群体中。此外,所有亚类都与Ⅰ类人白细胞抗原(HLA)等位基因B27有关,但相关性强弱相互间还有一些差异。

表279-1

欧洲脊柱关节病研究组提出的脊柱关节病诊断条件

脊柱炎症性疼痛	
或	
滑膜炎(非对称性或以下肢为主)	
加	
以下各条之一:	家族史阳性
	银屑病
	炎症性肠病
	关节炎前1月内尿道炎,宫颈炎或急性腹泻
	交替性臀痛
	起止点病
	骶髂关节炎

表 279-2

类风湿性关节炎与强直性脊柱炎的对比

特征	类风湿性关节炎	强直性脊柱炎	肠病性关节炎	银屑病关节炎	反应性关节炎
男/女比	1:3	3:1	1:1	1:1	10:1
HLA 相关性	DR4	B27	B27(中轴)	B27(中轴)	B27
关节受累	对称,外周	中轴	中轴和外周	中轴和非对称性外周	中轴和非对称性外周
骶髂关节	0	对称	对称	非对称	非对称
韧带骨赘	0	平滑,边缘性	平滑,边缘性	粗糙,非边缘性	粗糙,非边缘性
眼	巩膜炎	虹膜炎	+/-	0	虹膜炎和结膜炎
皮肤	血管炎	0	0	银屑病	角皮病
类风湿因子	>80%	0	0	0	0

HLA = 人类白细胞抗原。

诊断标准(表 279-1)应用日多,这个标准强调临床共同特征,即脊柱的炎症性疼痛及下肢非对称性滑膜炎。SpA 与类风湿性关节炎(RA)有几项不同特征,可资鉴别,这是慢性多关节炎鉴别诊断中的另一主要病变(表 279-2)。鉴别要点是性别倾向,HLA 相关性,关节受累情况,类风湿因子的存在等,后者在血清阳性疾病(RA)和血清阴性疾病(SpA)间为边缘性。

在关节的组织病理学方面,前者的慢性炎症伴有对骨的侵蚀,而后者则伴有新骨形成。这提示二者在关节微环境中细胞因子情况是大相径庭的,虽然有迹象提示 SpA 的细胞因子组成以 2 型辅助性 T 细胞(Th 2)因子为主,而 RA 则更多是 Th 1 型细胞因子;但是这个问题还没有解决,引起新骨化的介质也待澄清。

HLA-B27

6 号染色体短臂上主要组织相容性复合体(MHC)是人类染色体中最具多态性区域之一,特别是构成此复合物部分 I 类 MHC 基因的 B 位点。该处可能有 200 以上不同的等位基因,B27 是其中一个。像所有 HLA 等位基因一样,B 位点基因为等显表达(codominant expression),因此"B27 阳性"个体大多是 B 位点杂合子,较少见的纯合子 B27 状态,临床及预后意义都不大。I 类 HLA 抗原的通常作用是向一种特异性 $CD8^+$ 胞毒性 T 细胞受体呈递经过加工的肽,激起针对特定病原体的免疫反应,因为肽就是该病原体经胞内蛋白水解和加工生成的。正是这种作用,使得 HLA 抗原在宿主对病原体防御中处于关键地位,同时也正是细胞免疫反应的异质性(heterogeneity),使得基因组上的广泛多态性被认为是对物种(如人类)有利的。这种观点也使人感到传染病推动了 MHC 的等位多态性。按照这种设想,B 位点不同等位基因赋予的大量肽结合能力是有选择性优点的,但缺点又是什么呢?

现已明确 HLA 与 SpA 密切相关。但是在世界各地不同种群中,HLA-B27 流行率相差很大,如在澳大利亚土著人中几乎没有 HLA-B27,日本人中是 1%,北欧国家为 7%,而在加拿大西部某些土著部落中高达 50%。现在还不知道,该基因在不同群体中的扩增和限制,是不是环境和遗传因素相互作用的结果。但是这种差异性对临床工作是有影响的。由于基因带来的相对风险反映该基因在患者中的流行率和在正常群体中的流行率,在该基因不常见的群体(如日本人)中,发生 SpA 的相对风险就比 B27 比较常见的群体(如斯堪的那维亚人)中要大。该基因在北美白人中的流行率约为 7%,因此如果以该基因为诊断标志,破解非选择性病人群体中慢性背痛的病因,将有 7%"假阳性"率。另一方面,强直性脊柱炎(AS)病人中,90% 是 B27 阳性的,因此以此诊断时,将有 10%"假阴性"率。关键因素是验前概率(pretest probability)。如病人的慢性背痛显然属于炎症性质,则 B27 阳性将使 AS 作为背痛病因的可能性更为增加。

曾经认为全球各地的 AS 流行率,与当地人口中 B27 流行率极为平行,一般来说情况也的确如此。但是以后发现情况还更复杂,认识到不只是一个 B27,而是有 20 种以上 B27 亚型(从 B*2701 到现已发现的 B*2724)。从分子变异性的演化来说,B*2705 可以看作是原始亚型,随着基因组 DNA 的改变而发生变异。由此导致的氨基酸取代,一般就反映在 B27 分子的肽结合裂隙(peptide-binding cleft),说明结构改变的同时,功能也已发生改变。这种观点还得到以下观察的支持,即有些亚型(主要如 B*2706 和 B*2709)似乎并未使 AS 易感性增加。作为遗传流行病学的发展,这个观察促使人们努力追查"致关节炎肽"(arthritogenic peptide),但它只由疾病相关性亚型

如B*2705和B*2704出示,而非疾病相关性亚型则否。迄今虽还没有简单的肽-易感性关系被证实,但却不失为提示B27致病作用的主要线索,因此现在正就这种关系积极深入研究。

除了向T细胞出示致关节炎肽的特殊机制外,还可从其他途径来阐明B27具有致病易感性的机制。按分子模拟(molecular mimicry)理论,感染后如果针对病原体的免疫反应与宿主抗原交叉反应,就会引起自身免疫反应(autoimmune response)。B27氨基酸序列与几种革兰阴性肠道细胞间有一定(序列)同源性,也有产生交叉反应性单克隆抗体的证据,但是这样的同源性有何致病作用,现仍未详。还对首要宿主与病原体相互作用做过深入研究,包括侵入调适,胞内复制,病原体清除等,虽然未发现明确的等位基因特异关系,但仍是科研的活跃领域。B27转基因大鼠的自发性病理改变,与人类SpA极为相似,也支持这样的观点,即B27本身就是重要的致病因素。这些实验动物胃肠道发生一种Crohn样病变,还有脊柱炎,外周关节炎,眼色素层炎,银屑病样皮肤损害,指(趾)甲改变等。有趣的是,这些动物如果在无菌环境中饲养,关节和肠病的发生就大为减少,提示微生物激发与宿主基因背景关系,与临床所见竟如出一辙。

现在有几个国家正对SpA特别是AS的多个家族进行全基因组筛查研究,以确定是否还有其他重要基因,也与这些疾病的发生有关。虽然不同研究间差异很大,但也从中鉴定到几个位点。不过总体看来,相关性最强的还是HLA复合物,所以至少就家族性AS来说,即使单由B27尚不足以致病,但至少要有B27存在,才会具有易感性。对B27阳性的无症状者所作MRI研究,证明他们中间有骶髂关节炎存在的,比原来了解的多出很多,为阐明这种流行率也就是SpA在一般群体中的流行率,尚须继续深入研究。有些科研人员已得出群体中SpA像AS一样常见的结论。

强直性脊柱炎

强直性脊柱炎(AS)是中轴骨最常见的炎症性病变。AS流行率,已有几个国家正在研究,一般情况大致是这样的:在一般群体中,AS发生率约0.2%;B27阳性群体中为2%;而家族中有人受累的B27阳性者中,发生率达20%。AS男性居多,男女之比约2.5:1~5:1。何以有此性别差异,现仍未详。但有人认为,妇女中AS发现不足,也许是由于她们的中轴骨病较轻,起病又较迟,而妇女中盆腔和下背痛也可能影响到临床医生对她们发生AS的警觉。

AS一般是从青年时期开始的,但青春少年甚至更早时候可能已有症状发生。幼年型慢性多关节炎儿童中,约15%被认为有幼年型强直性脊柱炎(JAS)。这些儿童可能以寡关节性受累出现,尤好侵害跗关节。青春期由放射线像检出的骶髂关节炎增多,几乎所有病人十多岁时即有此症。但在另一年龄端,也有少数迟发性AS,以骶髂关节炎和寡关节炎出现。根据中轴骨受累和下肢受累的非对称性,仍可把这类病例与迟发性RA区分开来,但临床表现也可能发生重合。

AS的典型表现是隐匿发生的下背痛,持续3月以上,伴有晨僵(morning stiffness),一般都可因运动而改善(表279-3)。有些研究人员还把对非类固醇抗炎药(NSAID)治疗反应作为AS与机械性下背痛鉴别的另一依据。可使病人从睡眠中惊醒的背痛,一般提示炎症性背痛,而过去可能误作椎间盘变性病所致疼痛,不过后者作为背痛的病因,在群体中,大致说来也真是常见得多。疼痛一般是在骶髂关节处,有时向臀部轻度放散。中胸部疼痛和颈部疼痛,特别是在夜间发生的,比较少见,如有,即高度提示炎症性背痛。疲劳也是提示性症状,这些病人也很突出,因为一般青年男性在运动和娱乐方面要求达到的功能标准都很高。如果炎症未被充分控制,僵硬感就会加重,一天里多数时间都会如此,活动性和灵活性则不断减低。

AS病人中,约30%有外周性寡关节炎。一般都是非对称性寡关节炎,好发于下肢。重要的是要追问是否还有过腱炎(如跟腱炎)及跟痛(如跖筋膜炎),二者都可反映起止点炎,也是本病的临床症候。AS病程中的任何时段,都可能累及髋部,以后发展为关节破坏。在此基础上发生的髋屈曲性挛缩,可使站立和

表279-3

强直性脊柱炎纽约诊断标准(1984年)修正案

1. 临床条件
   a. 下背痛和僵硬5月以上,运动可以减轻,但不能由休息缓解
   b. 腰椎矢状面和额状面活动受限
   c. 胸部扩张受限
2. 放射线条件
   骶髂关节炎:两侧≥2度或单侧3度~4度

分度
1. 确诊AS:放射线条件+至少1项临床条件
2. 可能AS:
   a. 3项临床条件
   b. 有放射线条件而无临床条件

AS=强直性脊柱炎。

行走时弯腰曲背更为明显；如果不是这样，就可归咎于脊柱受累。

关节外症候主要在眼。AS病人中有眼受累的多达40%，最常见的是急性前色素层炎（虹膜炎）。色素层炎常表现为视力轻度下降，并有畏光和眼痛。常为单侧性和复发性，不常见症候还有主动脉瓣关闭不全，心脏传导缺陷，肺纤维化等。

体检时脊柱的主要改变是活动受限，早期可能部分由于脊旁肌痉挛，但到本病后期则是关节突关节（zygapophyseal joint）强直和椎体的韧带骨赘（syndesmophyte）桥接。前屈受限，可由前屈时测量手指与地面距离的增加得知。测试下背活动度，可用Schober试验：患者直立，第5腰椎向上10 cm处作一标记，在患者最大前屈时再测量标志间距。脊柱活动度正常时，屈曲距离应达15 cm即增加5 cm。胸部受累时测量胸部扩张情况。最大吸气时量得的胸部周径应比最大呼气时大5 cm以上。颈部活动度改变，可测量枕壁距离：患者足跟靠墙站立，努力使头部与墙壁接触。骶髂关节发炎时，关节线有压痛，或由屈展旋伸（fabere）①或Gaenslen手法检出。前者是请患者仰卧，检查者屈曲和外旋其髋。二者都使骶髂关节承受应力，如背痛源出此处，疼痛即可再现。

炎症性背痛时，实验室检查特异性不大。血沉和C反应蛋白一般都增高，但正常水平也不能排除炎症性背痛，而且增高程度一般也不像急性RA时那样突出。病程久远者，可能有慢性病贫血。血清免疫球蛋白A水平可能增高，但自体抗体则以缺失著称。HLA-B27偶为诊断的确定因素，假阳性和假阴性率都有报道。在有典型背痛症状的情况下，试验的敏感性和特异性都很高。

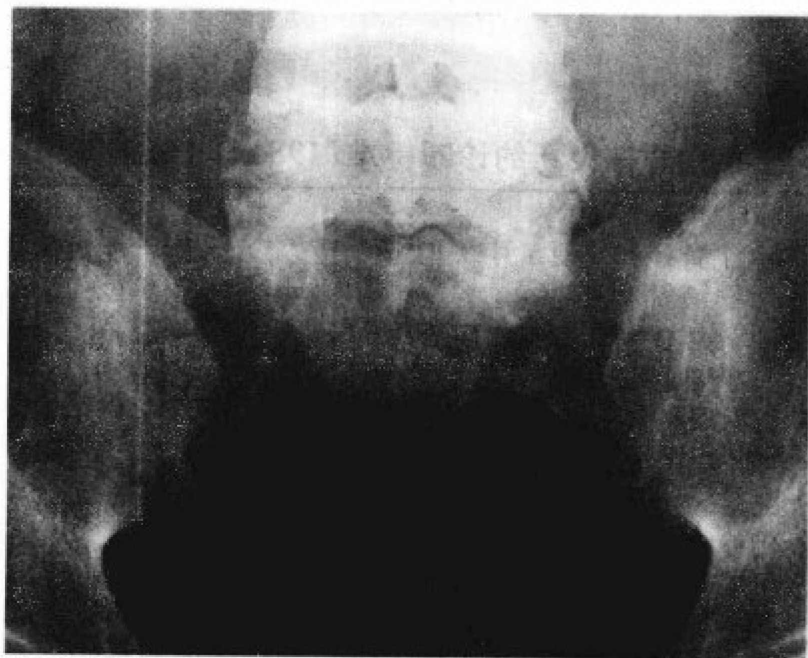


图279-2 强直性脊柱炎时的两侧对称性骶髂关节炎。

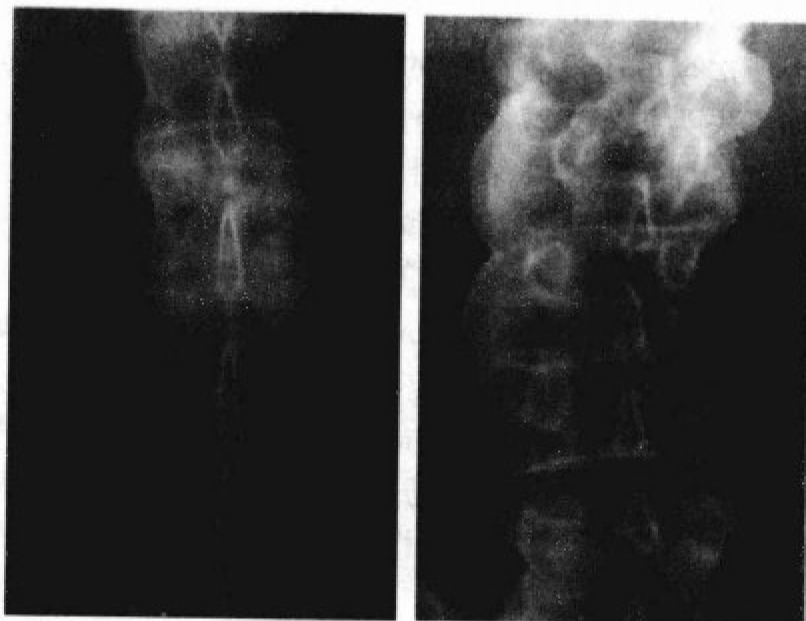


图279-3 左，强直性脊柱炎时的腰脊柱炎，可见对称性边缘性桥连韧带骨赘和脊柱韧带钙化。右，腰脊柱炎和反应性关节炎时的大量非对称性非边缘性韧带骨赘。

放射线检查对确诊虽很重要，但病程早期骶髂关节可能尚无放射线改变。如高度怀疑此症，可作骨扫描、计算机断层摄影（CT）或磁共振成像（MRI），敏感性都比放射线平片高。要由骶髂关节方位投照，因为关节倾斜，常规前后位骨盆片难以评估。典型改变是骶髂关节的两侧改变（图279-2）。包括关节线侵蚀，假性增宽，软骨下硬化，关节强直等。

脊柱照相可见椎体变方（腰椎失去正常的前凹）和"磨光镜角"（shiny corners）样改变（椎体上缘软骨下硬化），二者都是起止点炎的表现。最终发生的韧带骨赘，为椎骨的边缘性桥连（图279-3，279-4），诊断已甚明显。由于骨突关节强直时可能没有韧带骨赘形成，因此腰骶侧位像上关节后像椎骨前缘一样，都要充分注意。这些改变最终可能形成"竹节样脊柱"（bamboo spine），此时的韧带骨赘桥连已很像竹节。现在已经注意到：骨质疏松是AS的重要特征，它可能既反映局部慢性炎症，也反映病情发展时椎骨承受的生物力学负荷失常。

鉴别诊断包括其他SpA，髂骨致密性骨炎（osteitis condensans ilii），弥漫性特发性骨增生（diffuse idiopathic skeletal hyperostosis），滑膜炎－痤疮－脓疱病－骨增生－骨髓炎（SAPHO）综合征，以及某些诱导性骨增生现象（维生素A中毒，慢性氟中毒〈fluorosis〉等）。椎间盘变性病（degenerative disc disease）时

---

①fabere是组合词，由flexion（屈曲）、abduction（外展）、external rotation（外旋）及extension（伸展）组成。

——译者

也有新骨形成,但大量横行骨赘很易与韧带骨赘鉴别,而椎间隙变窄也不是AS特征。

AS的临床过程和病情轻重差异很大。早期以炎症性背痛和僵硬为主,以后可能发生慢性疼痛和畸形,继续发展到竹节样脊柱的典型改变的,可能也只有少数病例。但在目前,也没有什么参数能对病程走向作出可靠评估。AS病人如发生新的顽固性脊柱痛,应想到椎间骨折,轻微外伤即可酿成此症。

其他晚期并发症还有马尾综合征(cauda equina syndrome),骨质疏松性压缩性骨折,椎间盘炎,限制性肺病等。

反应性关节炎

反应性关节炎(reactive arthritis;ReA)是关节外感染引起的无菌性关节炎,感染主要发生在胃肠道(GI)和生殖泌尿道(GU)。前者的主要病原体是鼠伤寒沙门菌,肠结肠炎耶尔森菌,福氏志贺菌,空肠弯曲杆菌等;后者以沙眼衣原体最常见。ReA的确切流行率和发生率现仍未详,在沙门菌和耶尔森菌流行期间,估计约2% ~7%感染者发生ReA,但B27⁺感染者中,可多至20%。在这些流行研究中,B27不但与关节炎的发生有关,还是中轴骨受累和转为慢性的危险因素。ReA发生率的不同,还与报道队列的异源性有关。即使是在点源性暴发性流行(epedemic point source outbreak)的情况下,接触者的接种情况也大相径庭,不同研究中涉危群体(如B27流行率)的遗传背景也有很大差异。衣原体感染后ReA的病例判定和相对风险评估更为不易。美国青年人中,生殖泌尿道无症状性衣原体携带率很高,因此要确定衣原体和滑膜炎的关系可能很难。不过也正是由于衣原体,才使ReA研究受到广泛注意。虽然免疫荧光研究从胃肠道和生殖泌尿道感染后的ReA病人关节中,都已检出细菌抗原,但滑膜组织上聚合酶链反应结果,主要以衣原体后ReA的阳性率最高,提示这些病人的关节中可能仍有活衣原体存在,虽然代谢状态可能已有改变。



图279-4 患者为一39岁男子。患强直性脊柱炎9年,并有颈痛。X线像上可见C2~C3骨突关节后变窄,前面的桥连性边缘性韧带骨赘自C2延伸至C3。

关节炎一般在胃肠及生殖泌尿道感染后1~3周发生,但时间过程往往很难准确界定。

虽然从关节外感染后无菌性关节炎的定义来说,可能涉及的范围更广,包括病原体(如肺炎衣原体),感染部位(如链球菌咽炎),感染类型(如胃肠道贾第虫感染)等,但这些临床背景一般是不包括在ReA名录中,因为它们没有其他与SpA类病变相关的临床症候,也无与B27的相关性。

ReA的关节受累类型是非对称性寡关节炎,好发于下肢,这与大多数SpA综合征是相同的。起止点炎可能为跟腱炎或跖腱膜炎。还可发生指(趾)炎(dactylitis),患指(趾)肿胀如腊肠,指(趾)炎是关节囊、起止点、关节周围组织和骨膜骨炎症性改变的最终结果。急性期可能发生骶髂关节炎,但放射线改变主要见于比较慢性的病人。

ReA如伴有某些关节外症候如尿道炎,结膜炎,皮肤黏膜损害等,可能称为Reiter综合征,但现在越来越多的科研人员把这些症候称之为ReA。尿道炎可能表现为尿痛或有分泌物和皮疹如环状龟头炎(circinate balanitis),阴茎头有疱疹或浅表溃疡。还可能见到无痛性舌或口腔溃疡。此症在妇女中诊断偏少,可能与宫颈炎症状较少有一定关系。皮肤的典型症候是脓溢性角皮病,为出现在手掌或足底的无痛性丘疹鳞屑性皮疹(图279-5)。个别病人指(趾)甲营养不良,凹陷、剥离或有甲下角化病。结膜炎可能是双侧性的,并有疼痛,这与急性前色素层炎不同,后者也能见于这类病人,但常无疼痛,并为单侧性。



图 279-5 Reiter 综合征时足的脓溢性角皮病。

外周关节受累时 ReA 也有放射线象改变。早期为软组织肿胀，近关节处骨质稀少。外周关节可能见到骨膜炎，并有新骨形成。如有骶髂改变，一般都不对称，这与 AS 时的对称性改变也是不同的(图 279-6)。慢性期可能发生韧带骨赘，但它是大量非边缘性并常为非对称性改变，这与 AS 时的典型韧带骨赘也很不同。

反应性关节病的最重要鉴别诊断是脓毒性关节炎。耶尔森菌和沙门菌都能引起脓毒性关节炎，因此如有可能，都应先对滑液适当培养，再作 ReA 诊断。ReA 病程经过不一，对任何一位病人来说，医生也很少有预后标志可用于病程评估。多数病人初次发作时一般持续 2~3 月，但滑膜炎可能持续 1 年或更久。据一份点源性沙门菌感染后 ReA 的 5 年随访队列研究，20% 病例此时关节炎症性病变还在进行，起病 5 年后，30% 病例都有一定程度的功能障碍。

人类免疫缺陷病毒和反应性关节炎

同时感染人类免疫缺陷病毒(HIV)的病人，可能发生一种侵袭性 SpA。感染 HIV 的病人，发生 ReA 和 Reiter 综合征的虽似乎未增多，但 HIV 可使这些关节病的病程经过发生改变，更易发生侵袭性和顽固性更甚的关节病。银屑病性关节炎(PsA)病人如伴有 HIV 感染，可能发生侵袭性皮肤和关节病。北美所见 HIV-ReA 偕发病人，大多是 B27 阳性，但非洲对这类病例的研究发现有相当数量是 B27 阴性个体。这些病人的关节炎有以下两种临床类型：(1)累加性非对称性多关节炎；(2)最常累及下肢的间歇性寡关节炎。起止点炎、筋膜炎、结膜炎和尿道炎等，都能见于这些病例。还能发生骶髂关节炎，但广泛性脊柱韧带骨赘形成则不常见。

银屑病性关节炎

银屑病患者中，约 5% ~7% 发生银屑病性关节炎(psoriatic arthritis；PsA)。虽然多数病例都是已有明确皮肤损害后发生关节炎的，但也有些患者(特别是儿童)，关节炎先于皮肤损害出现。虽然银屑病皮肤损害程度与发生关节炎的相关性不大，但有 SpA 家族史时，PsA 风险是增加的。起病年龄一般在 30~55岁之间，男女发病率相等。但银屑病性脊柱炎男性稍多。

PsA 的遗传相关性很复杂。银屑病本身是与 HLA-B13，HLA-B16，HLA-B17，HLA-Cw6 等相关，而骶髂关节炎和中轴受累则与 HLA-B39 和 HLA-B27 相关。尚未有病原物被证实，但有些学者认为此病是对皮肤细菌作出的 ReA 反应。PsA 有滑膜炎的组织病理学改变，与其他 SpA 相似，但与 RA 不同：局部无免疫球蛋白，亦无类风湿因子发生，而是有可能发生破坏性溶骨病变，纤维性强直，异位性(heterotopic)新骨形成等。前已提及，PsA 并有 HIV 感染，似可使某



图 279-6 Reiter 综合征时的两侧非对称性骶髂关节炎。并有假增宽和髂骨硬化出现。



图279-7 银屑病性关节炎时的趾甲凹陷、松动和横嵴。第2趾发炎(趾炎)。

PsA病人的临床表现和病程经过不一,前瞻性随访队列研究已发现几种临床类型。临床亚类并不相互排斥,也不是一直静止不变的。最常见的是非对称性寡关节炎,大小关节都可受累,约见于30%~50%病例,以腊肠样改变出现的指(趾)炎,实际上是起止点炎。另一亚类是选择性累及远端指(趾)间关节,约见于10%~15%病例。一般皆有甲营养障碍,表现如甲松动或剥离,甲下角化病,甲凹陷,油滴样染色等(图279-7)。第三亚类(15%~30%病例)为对称性多关节炎,很多方面都与RA相似,但无类风湿小结和类风湿因子。第四亚类是银屑病性脊柱炎,约见于20%病例,半数患者是B27阳性。此外,还有约5%病例是残毁性关节炎(arthritis mutilans),即累及大、小关节的破坏性侵蚀性关节炎,可致明显畸形和病废。

PsA时的放射线改变为软组织肿胀[指(趾)炎时尤甚],骨侵蚀,骨膜炎等。中轴受累时,可见非对称性骶髂关节炎和大量非对称性非边缘性韧带骨赘。远端指(趾)间关节病及残毁性关节炎时,可能见到典型"杯中铅笔"畸形。少数病人可见肢端骨质溶解(acro-osteolysis),为侵袭性破坏性病变。

诊断PsA须有典型皮肤或指(趾)甲损害,并有上述某型关节改变。皮肤损害的鉴别包括脂溢性皮炎,出汗不良性湿疹(dyshidrotic eczema),真菌感染,脓溢性角皮病,掌跖脓疱病(palmoplantar pustulosis)等。

肠病性关节炎

肠病性关节炎(enteropathic arthritis;EA)是指与Crohn病(CD)或溃疡性结肠炎(UC)相关的关节炎(表279-4)。所有肠外症候包括关节炎等,CD都比UC为多。CD病人中,约10%~20%有外周关节炎,UC为2%~7%。此型关节炎更多见于有其他肠外症候(如结节性红斑,虹膜炎等)的病例。一般为炎症性、非侵蚀性多关节炎,主要累及大关节。外周关节炎活动度一般与肠病炎症平行,能控制胃肠病变的治疗措施,通常也能控制关节病。此型关节炎与B27无关。

与此相反,骶髂关节炎及脊柱炎时,关节炎症消长与肠道炎症无关。CD病人中,中轴骨受累的2%~7%,UC也约2%~7%。中轴关节炎病人中,约半数有HLA-B27检出。病程经过常为慢性,而外周关节炎则为暂时性。

肠道炎症与关节炎的联系,也从回结肠镜检查得到支持,因为已从各种程度SpA病人中发现肠道的亚临床性炎症改变。组织学检查证明痢疾后ReA病人有急性回肠炎的改变,而慢性炎症性改变则更多见于AS病人。前已提及,B27转基因大鼠肠内病变酷似CD损害,而无菌环境饲养则可使肠与关节的炎症性改变减轻。由此亦可说明:肠道通透性改变及菌血症或抗原血症加重,在两类病例中可能都有关连作用。需要强调的是:EA的关节改变可能比任何胃肠症候更早出现。反之,青年病人腹泻后发生的外周或中轴关节炎,既可能是食源性病原体(如沙门菌或耶尔森菌)和继发ReA,也可能是炎症性肠病而伴有EA。在对这类病例进行初步评估时,注意要先作细致而完善的粪培养。如胃肠症状持续存在,常须由诊断性结肠镜检查解决问题。

表279-4

肠病性关节炎

特征	外周关节炎	骶髂关节炎 脊柱炎
CROHN病与关节炎		
CD中发生率	10%~20%	2%~7%
HLA-B27相关性	无	有
类型	暂时性,对称性	慢性
病程经过	与CD活动有关	与CD活动无关
手术影响	关节炎很少缓解	无影响
抗TNF治疗影响	有效	有效
溃疡性结肠炎与关节炎		
UC中发生率	5%~10%	2%~7%
HLA-B27相关性	无	有
类型	暂时性	慢性
病程经过	(全结肠炎时比直肠炎时常见) 与UC活动有关	与UC活动无关
手术影响	关节炎缓解	无效

CD=Crohn病;HLA=人类白细胞抗原;TNF=肿瘤坏死因子;UC=溃疡性结肠炎。

未归类脊柱关节病

虽经周密临床和放射线检查,仍有相当数量的病人不易归入上述任一典型诊断亚类。这些病人通常即被视为未归类脊柱关节病(undifferentiated spondyloarthropathy;USpA),以外周起止点炎出现;或为非对称性关节炎或骶髂关节炎;或为虹膜炎,而无可鉴定的前驱性感染或同时伴发的炎症性肠病或银屑病。USpA 的自然病史尚未充分明了,病情异源性和诊断困难,可能使很多医院深为困扰。综观病人的临床经过,很多人最终符合 AS 诊断条件,但很多人还将以 USpA 持续很长时间。

治疗

一般疗法

SpA 类疾病的治疗需要有一全面认识,而对病人的宣传教育是重要基础。由于一般是在青年时起病,患者又以男性突出,因此如果由急性关节炎演变为慢性,而使功能状态和生命质量受到明显影响,是会使人深为沮丧和压抑的。治疗 SpA 的医生应该了解:这些社会心理特征也是本病负担的重要方面。

运动是 AS 病人治疗计划中的重要部分。但是高冲撞性运动项目也应避免,游泳是最理想的项目。要强调通过牵伸保持活动性和体态,对此有经验的理疗师在指导病人日常运动中可以起到很大作用。长途开车和航空旅行中,也应定时进行牵伸运动。睡眠体位要强调把背放平,而不是侧身卷卧。还要强调深呼吸运动和戒烟。

预后是病人关注的问题之一,因为 SpA 特别是 ReA 常在活跃的青年时期起病,体育运动是他们优先考虑的事项。一般认为 ReA 转为慢性的趋势比过去估计的要大,这会影响人们对它的自然病史的过分乐观态度。据点源性沙门菌诱发的 ReA 病例 5 年随访队列研究,2/3 仍有主观症状,1/3 病例的关节仍有客观改变。在一大组诊断为 USpA 类的病例中。预后的变异性就很令人困惑。目前对这些不同关节和关节外症候的病人,还没有可靠指标来对病情进展作出预测。

非类固醇抗炎药

应用非类固醇抗炎药(NSAID)后,关节炎症一般都有明显改善,但水杨酸盐例外,对疼痛和僵硬的控制作用似较差。吲哚美辛(indomethacin)和双氯芬酸(diclofenac)这类病人每日可用到 200 mg,分次服用,一般都能充分耐受。以上药物 EA 病人应用时须加审慎,因有可能使内在炎症性肠病加剧。AS 病人抗炎治疗的目的是充分控制疼痛和僵硬,以坚持活跃的运动项目和体力活动,保持体态,也使生命质量得到提高。

糖皮质激素

SpA 病人外周关节常用的关节内注射激素,一般收效不像 RA 时那样显著,疗效也不像那样持久。骶髂关节内注射糖皮质激素,一般须在影像技术(荧屏或 CT)引导下进行。有一项研究指出:24 次这样的注射,79% 病例收效甚佳,症状改善历时多月。症状严重发作时,也作过系统性皮质激素治疗(口服或剂团量静注疗法),但疗效未作对照核实。症状一旦控制,剂量就应迅速抽减。考虑到骨质疏松是 AS 病人的重要问题,因此对糖皮质激素的应用更须慎重。局部应用激素,治疗 RS 的皮肤和黏膜症候常能收效。治疗眼色素层炎,激素点眼当不可少,此时应与眼科医师共同监护治疗。

柳氮磺胺吡啶

柳氮磺胺吡啶(SSZ)的治疗作用,已由有安慰剂对照的随机试验所证实,特别是用于 PsA 的治疗。● 对 AS,PsA 和 RS 病人,分别进行为期 36 周的随机双盲多中心协作研究,比较 SSZ(2 g/d)与安慰剂疗效。安慰剂组收效率不同,也说明 SpA 临床病程的变异性。分析 SSZ 疗效时,把病人分为中轴骨病和外周骨病两种情况。在只有中轴骨受累的病例中,SSZ 组和安慰剂组达到有效标准的相等。外周关节炎病人中,SSZ 组有效率 59%,安慰剂组 43%($P<0.0005$)。这些资料对治疗时考虑 SSZ 选项应该是有帮助的。

氨甲蝶呤

随着氨甲蝶呤(MTX)在RA病人中的广泛应用,SpA病人选用本品的也在增多。收效一般甚佳,特别是外周关节病例,但能验证这些临床印象的对照试验还很少见。也没有什么证据表明MTX能改变AS病人中轴骨病程。虽然已有38例PsA病人MTX长期治疗经验报道,在关节方面取得改善,但并无证据表明可使放射线像上的进展放慢。MTX是否对PsA有关节保护作用,尚需通过长期随访才能澄清。

其他缓解病情的药物

控制PsA还有几种治疗方法,包括氯喹,金剂肌注,环孢菌素(cyclosporine)等,都有一定临床效验,但也都需要长期研究,才能作出更全面的评估。SSZ对SpA病人的疗效,可能由于本品结构中的抗生素单元(磺胺吡啶)或抗炎单元(5-氨基水杨酸,5-ASA)。有一份报告指出曾用SSZ的SpA病人,以后改用5-ASA,大多数病人的疗效都能继续保持,从而支持5-ASA可能是SSZ活性单元的观点。顽固性AS病人的静脉注射帕米磷酸(pamidronate)开放性研究证明:本品可使病变活性评分明显改善。

抗生素疗法

目前对ReA发病机制的认识是:具有免疫遗传易感性宿主在细菌感染(一般是胃肠或生殖泌尿道感染)下激起的。但在其他SpA中,感染性病因作用还没有取得这样有力的证明。任何经培养证实为衣原体性尿道炎(*Chlamydia* urethritis)的病人,应与性伴侣共同接受治疗的做法,是一个很好的临床对策。这类病人阿奇霉素(azithromycin)1 g的1剂疗法,疗效与多西环素100 mg每日2次共7日相当。但抗生素治疗在SpA中的作用,仍有争议。较早时期的回顾性研究指出:未以抗衣原体药物治疗的尿道炎发作,37%以后将发生RS,而以四环素治疗的这样发作,只有10%以后发展为RS。另据一份对慢性ReA的3月双盲安慰剂对照研究,赖甲环素(lymecycline)可使衣原体诱发的ReA病程明显缩短,但对肠道病原体激起的ReA无效。两份环丙沙星(ciprofloxacin)对照试验证明与安慰剂对ReA和未归类寡关节炎的疗效无明显差异。❷环丙沙星对耶尔森菌及沙门菌诱导的ReA无效,但对衣原体诱导的ReA似有效验。有关抗生素治疗对衣原体诱导的ReA治疗功效,尚需对照试验才能得出肯定结论。

抗肿瘤坏死因子疗法

免疫调节性细胞因子在SpA发病机制中的作用,仍有争议。有些研究提出作为AS易感性的标志,遗传多态性与肿瘤坏死因子α(TNF-α)生成相对障碍有关,但也不是所有研究都支持这种观点。虽然促炎性细胞因子在AS中作用仍未肯定,但是一些新生物制品如针对TNF-α的嵌合单克隆抗体英利昔单抗(inflximab)和可溶性TNF受体依那西普(etanercept),已用于SpA的治疗。一项随机试验指出:依那西普治疗4月,有效率80%,而安慰剂组为30%,差异明显。❸这份报道和其他研究都指出无论临床效果评定还是实验室检查的炎症指标,都能立即收效;MRI检查也证明骶髂关节和脊柱内局部炎症减轻。患者对治疗都能充分耐受,无严重不良反应,但治疗停止似可复发。这些令人振奋的短期效果是否也能在AS的长期治疗中实现,以及抗TNF治疗能否改变今后关节强直的发展,则还有待进一步研究。

A 级论证文献

❶Cleff DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manefestations of the seronegative spondyloarthropathies. Arthritis Rheum, 1999, 42: 2325 – 2329.
柳氮磺胺吡啶和安慰剂治疗血清阴性脊柱关节病时中轴和外周关节症候的比较。

❷Sieper J, Fendler C, Laitko S, et al. No benefit of long-term ciprofloxacin treatment in patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis. Arthritis Rheum, 1999, 42: 1386 – 1396.
环丙沙星治疗反应性关节炎及未归类寡关节炎无长期功效。

❸Gorman JD, Sack KE. Davis JC, et al. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis

factor alpha. N Engl J Med,2002,346:1349 - 1356.
肿瘤坏死因子-α 抑制疗法治疗强直性脊柱炎。

推荐阅读

Anandarajah AP, Ritchlin CT. Etanercept in psoriatic arthritis. Expert Opin Ther,2003,3:169 - 177.
本文证明依那西普治疗银屑病性关节炎也能收效。
Brandt J, Khariouzov A, Listing J, et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum,2003,48:1667 - 1675.
作者等的3月双盲安慰剂对照试验证明依那西普治疗活动性强直性脊柱炎有效,但停药后又告复发。
Braun J, Steper J, Breban M, et al. Anti-TNF-α therapy for ankylosing spondulitis: International experience. Ann Rheum Dis,2002,61:51 - 60.
抗 TNF-α 治疗强直性脊柱炎的国际经验证明:此疗法已使脊柱关节病的治疗面貌发生重大改变。
Flores D, Marquez J, Garza M, et al. Reactive arthritis: Newer developments. Rheum Dis Clin North Am, 2003,29:37 - 59.
反应性关节病病因和治疗的新进展评述。
Stone MA, Salonen D, Lax M, et al. Clinical and imaging correlates of response to treatment with infliximab in ankylosing spondylitis. J Rheumatol,2001,28:1605 - 1614.
临床和影像资料证明英利昔单抗治疗强直性脊柱炎确有效验。

(王贵才 译;王小磊,吕媛媛 校)

第280章

系统性红斑狼疮

Peter H. Schur

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythromatosus)是病因不明的疾病,可以发热、皮疹、脱发、关节炎、胸膜炎、心包炎、肾炎、贫血、白细胞减少、血小板减少和中枢神经系统(CNS)疾病等不同组合的症候出现。病程特征是缓解与急或慢性复发互见。系统性红斑狼疮(SLE)病人的典型免疫异常是有作用于核及其他细胞抗原的抗体出现。为SLE分类而提出的11项临床与检验标准,已使诊断更为简易,具备4项,即可确诊(表280-1)。

流行病学

SLE可见于任何年龄,但起病一般在16~55岁间。女多于男。儿童中女男之比为3:1,成人为10~15:1,老人中为8:1。SLE患病率估计每100 000人口中为40~50例。美国发生率最高的是夏威夷亚洲人以及黑人和某些南美洲本地人(苏人〈Sioux〉、克罗人〈Crow〉、阿拉珀霍人〈Arapahoe〉等)。美国黑人妇女发生SLE的风险估计为1:250。世界各地患病率大致相同,本病在中国、东南亚和加勒比地区黑人中似甚常见,而在非洲黑人中则不多见。有限观察资料提示盘状红斑狼疮(discoid lupus erythematosus)发生率与SLE相同。

病因

虽然很多迹象提示遗传、激素、免疫和环境因素的作用,但SLE病因迄今仍未澄清。有关遗传方面的作用,归纳如表280-2。这些遗传标志(genetic markers)有些已发现与不同种族中SLE的相关性增加。计算表明:至少有4个基因(也许多达20个)与诱发SLE有关。每个基因可能都在某一方面对免疫调节、蛋白降解、肽类跨越细胞膜的转运、免疫回应、补体、网状内皮系统(包括吞噬作用)、免疫球蛋白、细胞凋亡(apoptosis)和性激素等施加影响。因此非近似基因缺陷联合作用,就能构成不同的异常反应,分别引起相应病理改变和临床的不同表达。

有关激素异常方面的观察,主要是由生育年龄妇女中SLE发病大为增多的现象得来的。还曾在一些Klinefelter综合征男子中发现SLE;无论男女SLE患者,雌激素代谢都有一定改变。但是SLE的临床表达无论男女都是相同的。此外,新西兰小鼠还有一种狼疮样病变,雌鼠病情更重,起病也更早,可因卵巢切除术或雄激素治疗而缓解。但在另一些有狼疮样病变的小鼠株中,未发现有此性别差异。

SLE病人还有很多免疫异常,发生原因仍未明了,也不清楚它们到底是原发还是继发性的。这些免疫缺陷有些是发作性的,有些则与病情活动相关。SLE基本上是一种免疫调控失常的病变。这些失常估计是因"自身"耐受性的丧失引起的,即SLE病人在发病前或病程进行中,已不具有对所有"自身"抗原的完全耐受性,因而对这些抗原产生免疫反应。抑制性T细胞数亦减少,正常情况下它们的作用就是下调免疫反应(保持体内环境的稳定)。此外,狼疮小鼠(人类SLE患者可能也是如此)在细胞凋亡(apoptosis)上还有(遗传性)缺陷,导致细胞编程死亡的失常。由于这些缺陷,细胞分解失常,某些(特别是核)抗原由抗原呈递细胞(即巨噬细胞、B淋巴细胞、树突细胞)处置到肽中,而由肽-细胞相容性主复合物刺激辅助性(即CD4)自体反应性T细胞扩增,释出细胞因子(即白介素-6〈IL-6〉、IL-4、IL-10),促使自体反应性B细胞活化、增生和分化为抗体生成细胞,产生的抗体对很多核抗原都有剩余(图280-1)。另一方面,T细胞也能对细胞凋亡上表达(或过度表达)的核物质作出反应,微生物则可在抗原呈递细胞内分

表 280-1

系统性红斑狼疮分类标准*

条件	说明
1. 颧颊皮疹	颧颊隆起处扁平或阜起的固定性红斑，鼻唇沟处常无
2. 盘状皮疹	潮红而阜起的斑块，有黏附性角化性脱屑和毛囊性栓；陈旧损害可见萎缩性瘢痕化
3. 光敏性	病史或医师检查发现由于对阳光的非寻常反应而发生的皮疹
4. 口腔溃疡	医生检查发现的口或鼻咽部溃疡，常无痛楚
5. 关节炎	2 处以上非侵蚀性外周关节炎，特征为压痛、肿胀或有积液
6. 浆膜炎	a. 胸膜炎——有胸膜炎性疼痛的明确病史或医师听到摩擦音或有胸膜积液证据 或 b. 心包炎——心电图证实，心包摩擦音或有心包积液证据
7. 肾脏病变	a. 持续性蛋白尿 >0.5 g/d，未作定量时尿蛋白 >3 + 或 b. 细胞管型——可能是红细胞、血红蛋白、颗粒、肾小管或混合性管型
8. 神经病变	a. 癫痫发作——无引发药物或已知代谢紊乱（如尿毒症、酮症酸中毒、电解质紊乱） 或 b. 精神病——无引发药物或已知代谢紊乱（如尿毒症、酮酸中毒、电解质紊乱）
9. 血液病	a. 溶血性贫血及网织细胞增多 或 b. 白细胞减少，两次以上发现白细胞总数 <4000/mm^3 c. 淋巴细胞减少，两次以上计数 <1500/mm^3 或 d. 无引发药物作用下血小板减少 <100 000/mm^3
10. 免疫异常	a. 抗磷脂抗体试验阳性 或 b. 抗 DNA 抗体：对天然 DNA 的抗体效价失常 或 c. 抗磷脂抗体阳性，表现为：(1) 血清 IgG 或 IgM 抗心脂抗体水平失常；(2) 常规方法测试狼疮抗凝物结果阳性；(3) 梅毒血清学试验假阳性，已发现至少 6 个月，并为梅毒螺旋体固定试验或荧光梅毒螺旋体抗体吸收试验所证实
11. 抗核抗体	未用可能伴有“药物性狼疮综合征”的药物，而在病程中任何时段由免疫荧光或同类试验检出异常效价的抗核抗体

* 根据以上 11 条分类。临床应用时，如在病程任何时段，先后或同时发现具备 11 条中 4 条以上，患者即被认为患有系统性红斑狼疮。

解为“模拟肽”（mimicry peptides），抗原结构与自身肽类相似。因此SLE病人体内发生的典型免疫改变是：抗核抗体（ANA）水平增高，特别是针对 DNA，Sm，RNP，Ro，La 及其他成分的抗体（第 274 章）（表 280-3）。抗核抗体（ANA）是为从事细胞重要功能（如 RNA 剪接）的分子制作的，抗原就是这些分子上的活性位点。在“自身”抗原长时持续压力下，免疫反应从低亲和性、高交叉反应性 IgM 抗体通过体细胞突变或超变（hypermutation），切换为高亲和性 IgG 抗体，“自身”抗原上的表位（epitopes）则更有限。独特型（idiotypes）抗体能促使自体反应性 T 细胞扩增，从而帮助 B 细胞的特定克隆扩增，使 ANA 更具特异性，具有特定特异型。

表 280-2

系统性红斑狼疮的遗传危险因素

同卵双胎中偕发率高（14% ~57%）
患者一级亲属中发生红斑狼疮、自体抗体、抑制性细胞缺陷频率增多（5% ~12%）
频率增加：HLA-B8，DR2，DR3，DQA1，DQB1
C2，C4（特别是 C4A），CR1 缺乏
IgG 上某些遗传标记
Fc 细胞受体基因
Iq41 − q42 区染色体标记
与 DR2、DR3、DR7、DQB1 相关的抗 DNA
与 DR4、DR7、DQw6 相关的抗 Sm
与 DQw5、DQw8 相关的抗 RNP
与 DR2、DR3、DQAl/DQB1、C2D 相关的抗 Ro(SS-A)
与 DR3、DQw2、3 相关的抗 La(SS-B)
与 DR4、DR7、DR53、DQw7 相关的抗磷脂

女性激素促使 B 细胞活动增加，雄激素则可能作用相反。外界因素如病毒等微生物，可能是刺激免疫网络中的特定细胞。已知可使狼疮损害加剧的紫外（UV）光，则可促使角质形成细胞（keratinocytes）分泌更多 IL-1，后者又促使 B 细胞产生更多抗体。不是

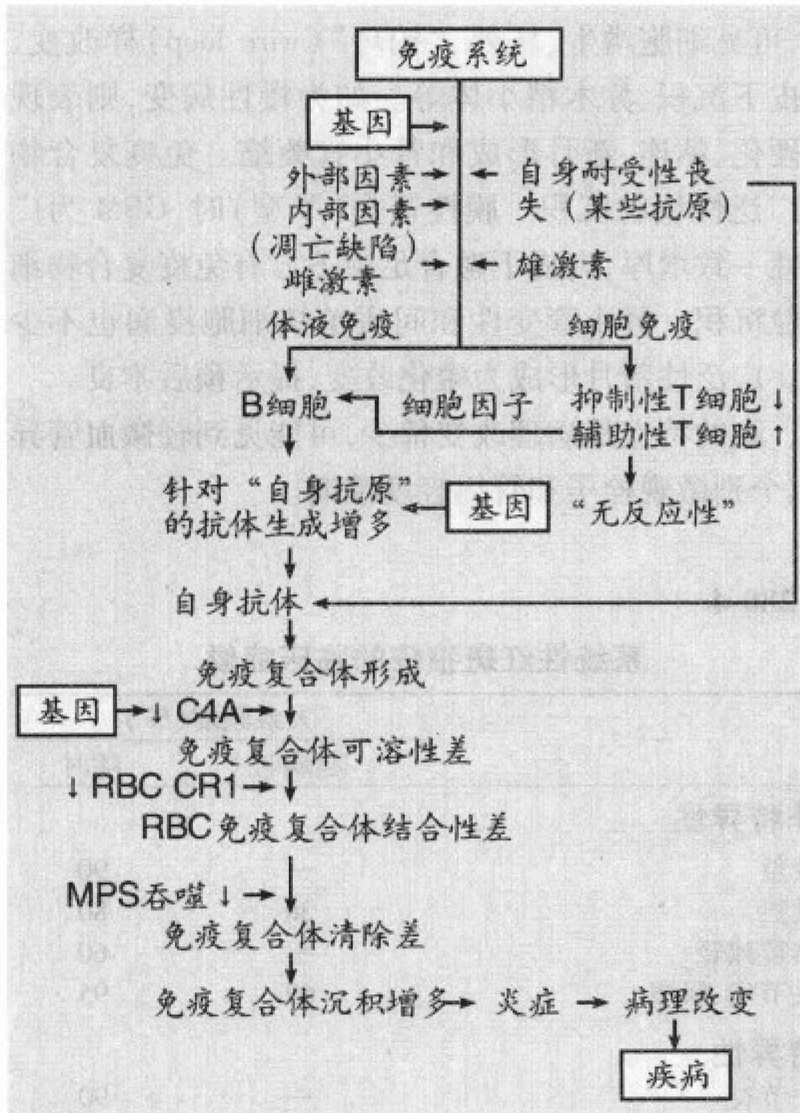


图 280-1 系统性红斑狼疮的发病机制。RBC=红细胞;MPS=黏多糖。

所有自体抗体都会致病。实际上所有正常人都有自体抗体产生,但水平不高。因此临床病变的差异(不同病人受累脏器亦异),可能是反映免疫反应在质和量上的不同。虽然以上情况可能就是疾病的触发因素,但是何以发生病情加剧(虽然临床常在感染及其他应激因素后发生),免疫异常又何以会持续不已,而病情则有轻重起伏,此中原委仍未明了。

发病机制

很多症候都是自体抗体引起的,典型例证如弥漫性增生性肾小球肾炎。由核抗原(特别是 DNA)和 ANA(特别是针对 DNA 的抗体)构成的免疫复合物在循环中形成,沉积在肾小球基膜(GBM)上,或就在原位形成;组蛋白(histone)可能促使免疫复合物沉积。以后补体系统激活,产生趋化因子(chemotaxic factors)。这些因素诱导白细胞趋化和浸润,吞噬免疫复合物,释出介质(如凝血系统活化物),而使肾小球炎症进一步延续。随着免疫复合物继续沉积,可能引起慢性炎症,最终导致纤维素性坏死和瘢痕形成(新月形成),而使肾脏失去功能。狼疮性膜性肾小球肾炎的发生机制也相似,只是含免疫复合物而补体结合不良的 IgG 主要是在 GBM 原位形成的,而无细胞浸润。GBM 蛋白逸失(由此引起肾变病综合征)可能是肾小球上皮细胞损伤所致。狼疮性系膜肾小球肾炎(lupus mesangial glomerulonephritis)时,由于免疫复合物已被系膜细胞(巨噬细胞样细胞)吞噬,故不致在 GBM 上沉积。

从皮肤损害和正常皮肤的真皮-表皮交接处、脉络丛、心包和胸腔等处,都已由免疫荧光及电镜检出免疫复合物。免疫复合物的致病作用,决定于抗体(特异性、亲和性、电荷、对补体及其他炎症介质的致活能力)、抗原性质(大小,电荷)、免疫复合物被补体溶解或与红细胞结合或被清除的性能(二者在 SLE 时皆有缺陷)、单核吞噬系统清除功能以及其他因素等。

SLE 病人还产生作用于细胞表面抗原的抗体。有此抗体包被的红细胞(RBC)、白细胞(WBC)和血小板,由单核-巨噬系统巨噬细胞上 Fc 受体,通过补体介导的胞毒作用或抗体依赖性胞毒作用而由循环中清除,引起(溶血性)贫血、白细胞和血小板减少。内皮细胞抗体被认为与血管炎有关,神经元细胞抗体

表 280-3

系统性红斑狼疮病人的自体抗体

试验	敏感性(%)	特异性(%)	预测性(%)
ANA	90	80	15~35
双链 DNA	70	95	95
单链 DNA	80	50	50
组蛋白	30~80	中度	中度
核蛋白	58	中度	中度
Sm	25	99	97
RNP(U_1-RNP)	50	87~94	46~85
Ro(SS-A)	25~35		
La(SS-B)	15		
PCNA	5	95	95

胞浆:线粒体,溶酶体,微粒体,核糖体。RNA:单链 RNA,双链 RNA,rRNA。细胞膜:红细胞,白细胞(T 和 B),血小板,脑。其他:凝血因子(抗磷脂抗体),甲状腺,类风湿因子,梅毒血清学试验假阳性。SLE 时,抗 DNA 和抗 Sm 与肾病相关,抗 RNP 与 Raynaud 现象相关,抗 Ro 与光敏性有关。抗 RNP 见于 SLE、类风湿性关节炎、硬皮病、Sjögren 综合征和混合型结缔组织病。抗 Ro(SS-A)见于 SLE、Sjögren 综合征、原发性光敏和原发性胆汁性肝硬化。抗 La(SS-B)见于 SLE 和 Sjögren 综合征。

与神经精神性狼疮有关。近来最引人关注的是针对磷脂-β_2-糖蛋白Ⅰ复合物(phospholipid-β_2-glycoprotein Ⅰ complex)的抗体。这些抗体似能干扰β_2-糖蛋白Ⅰ的正常抗凝作用,故与SLE合并动和静脉血栓形成(引起卒中和血栓静脉炎)及胎盘梗死(可致流产)有关。

皮肤损害估计是多因素引起的,紫外(UV)光就有多种影响:(1)损害DNA(患者产生DNA抗体,形成免疫复合物,补体活化,并可引起局部炎症反应);(2)抗Ro、抗La和抗RNP与UV激活的角质生成细胞结合增多;(3)改变细胞膜磷脂代谢;(4)促使角质生成细胞和Langerhans细胞释出IL-1增多;(5)影响抑制性T细胞。

病理

与SLE有关的独特病理征象甚少。关节炎病人的滑膜组织病理学改变即多为非特异性,浅层可见纤维蛋白样物质,内衬细胞局部或广泛增生。血管改变如管周单核细胞浸润、管腔封闭、内皮细胞增大和血栓形成等,但纤维蛋白样坏死(fibinoid necrosis)罕见。颧颊红斑处活检可见基层轻微改变,真皮表皮接合处有免疫复(合)体沉积。皮肤盘状损害的特征是角化过度、毛囊栓和基细胞层改变(如真皮表皮接合处的免疫复合物)。胸腔和心包都有单核细胞浸润。狼疮性肺炎的特征是肺泡壁损伤、出血和水肿,透明膜形成,免疫复合物沉积。冠状动脉常表现为过早粥样硬化。Libman-Sacks心内膜炎的特征是免疫复合物、单核细胞、苏木精小体聚集和纤维蛋白与血小板性栓塞。脾病理检查常见脾动脉"洋葱皮"样改变,估计是动脉炎愈合征象。

肾病

肾小球轻微病变时,免疫复合物沉积只见于系膜细胞(ⅡA型肾小球系膜病)。Ⅱb型系膜性肾炎时,系膜细胞亦增生。局灶性增生性肾炎(Ⅲ型)为肾小球及系膜节段性增生,肾小球系膜免疫复合物沉积,内皮下、表皮下和GBM内散在性颗粒沉积。活动性弥漫性增生性肾小球肾炎(Ⅳ型)约见于半数以上病例,可见细胞增生、坏死、"铂环"(wire loop)样改变、内皮下沉积、苏木精小体等。如为慢性病变,则表现为硬化、粘连、新月形成和肾小管萎缩。免疫复合物为广泛性块状沉积。膜性肾炎(Ⅴ型)时,GBM为广泛性一致增厚,内皮下融合足突下方有免疫复合物细颗粒沉积。肾小管变性和间质单核细胞浸润也不少见。广泛性新月形成为瘢化改变,提示预后不良。

脑的特点是病理改变稀少,可能见到轻微血管异常、个别微观栓子和管周轻度浸润。

表 280-4

系统性红斑狼疮的临床症候

	大致频度(%)	
	起病时	随时
非特异性		
疲惫	—	90
发热	36	80
体重减轻	—	60
关节痛、肌痛	69	95
特异性		
关节炎	—	90
皮肤		
蝶形皮疹	40	50
盘状LE	6	20
光敏性	29	58
黏膜溃疡	11	30
脱发	—	71
Raynaud现象	18	30
紫癜	—	15
荨麻疹	—	9
肾脏	16	50
肾变病	—	18
胃肠道	—	38
肺	3	50
胸膜炎	—	45
胸水	—	24
肺炎	—	29
心脏	—	46
心包炎	—	48
杂音	—	23
心电图改变	—	34
淋巴结病	7	50
脾大	—	20
肝大	—	25
中枢神经系统	12	75
功能性	—	多数
精神病	—	20
惊厥发作	—	20
血液系统	—	90

临床表现

SLE 起病和病程经过差异甚大。起始症状可为非特异性(表 280-4),如肌痛、恶心呕吐、头痛、抑郁、易致青紫等,也可能是比较特异性症状或不同组合。症状轻重不一,发作性或持续性不一。

一般症状

几乎所有 SLE 病人皆感疲惫乏力。它可与 SLE 起病或复发平行,但须注意与其他因素所致疲惫区分,如工作负担增加、睡眠紊乱、精神抑郁、不良卫生习惯、应激、脱适应作用(deconditioning)、贫血、药物影响(包括泼尼松)以及间发病影响等。发热约见于 80%病例,常为发作性。感染也是 SLE 病人常见的,必须经常想到。

肌肉骨骼症候

95%SLE 病人都有关节痛和关节炎。症状常为非对称性和游走性,一个关节的症状常历时 1～3 日。指、手、腕、膝,其次如踝、肘、肩、髋等处,皆可受累。晨僵(morning stiffness)一般为时数分钟,不同于类风湿性关节炎时的数小时。虽然关节畸形更多考虑为类风湿性关节炎表现,但关节周围组织损害也能引起屈曲畸形、尺侧偏斜、软组织松弛和“鹅颈”畸形,特别是接受糖皮质激素的病程久远的患者。腱鞘炎约见于 10%～13%病例,滑膜积液则不常见,一般液量不多。

还可能发生缺血性坏死(avascular necrosis),特别是股骨头处,其次为肱骨头、胫骨坪(tibial plateau)和舟状窝。大量长期脉冲性应用激素,也足以成为危险因素。髋部受累可以腹股沟区疼痛为其首发症状。放射线像可能阴性或可疑,但磁共振成像(MRI)一般皆能作出诊断。骨质疏松常见,特别是松质骨(trabecular bones),皮质激素未必使之加剧。肌肉软弱无力可能为肌炎所致(罕见),或为药物影响(皮质激素,抗疟药)。肌痛极为常见。

皮肤黏膜损害

光敏性(photosensitivity)是指 UVB① 光(如阳光、荧光灯)照射后出现皮疹,半数以上 SLE 病人皆有此症。有些病人对 UVA 光亦敏感,接触经玻片滤过的阳光亦可发生皮疹。皮肤白皙的人,更为易感。在 SLE 整个病程中,任何时段都可发生光敏性,轻重不一。50%以上病例接触紫外线后,出现典型蝶形皮疹(butterfly rash),即颊和鼻上的红斑(彩页 1 图 280-2A)。皮肤触之温热,轻度浮肿。涂布乙醇(很多遮光剂中皆含此物)后,血管舒张,潮红益甚。皮疹持续数小时或数日,常见复发。可能形成斑丘疹性皮疹,而有细微脱屑,持续时间更长,但最终一般仍可愈合,不留痕迹。

盘状损害(discoid lesions)约见于 25%SLE 病人,亦可在别无其他 SLE 症候时发生。盘状损害的特征是分立性圆形环状潮红和轻度浸润的斑块,上覆充分的黏附性鳞屑,延伸进入扩张的毛囊。毛囊性栓(follicular plugging)突出。损害缓渐扩大,外周炎症活跃,以后即留下凹陷性瘢痕、毛细血管扩张和色素脱失;中心结疤而萎缩为其典型征象。损害常见于面部、头皮、颈、耳和肩周等处(彩页 1 图 280-2B)。有些损害可因角化过度而误作银屑病。孤立性盘状狼疮最终发展为 SLE 的概率是 10%。

SLE 病人中,约 10%发生亚急性皮肤红斑狼疮。损害小而发红,为轻度鳞屑性丘疹,发展为银屑病样或环状损害,通常见于前臂和上身,萎缩及瘢痕化皆罕见,但可能发生毛细血管扩张。与 HLA-DR3 及抗 Ro 抗体有强烈相关性。

深部狼疮或狼疮性脂膜炎(lupus profundus/panniculitis)为 SLE 罕见症候。疼痛性结节一般发生在头皮、面部、臂、胸、背、大腿和臀部等处皮肤损害下,消散时留下凹陷。溃疡罕见。真皮表皮交接处免疫复合物沉积,有助于此症与 Weber-Christian 综合征的鉴别。大疱性损害罕见,可由血清抗体及真皮免疫复

①UVA 即 ultraviolet A,长波紫外线,波长 320～390 nm;UVB 即 ultraviole B,中波紫外线,波长 290～320 nm。

——译者

合物沉积而与其他大疱性病变鉴别。

头皮及其他处体毛脱失，见于71% SLE病例。最常见的是以头发普遍稀疏为特征的过早脱发（休止期脱发，telogen effluvium）。SLE突发活动、应激、妊娠和应用皮质激素后，皆可发生此型脱发；一般仍能长起。有些病人的"狼疮发"甚易折断，稀疏而不规则。头皮盘状损害常引起永久性脱发。

黏膜亦常受累。盘状损害亦可见于唇。软或硬腭处可能出现盘状斑块、红斑特别是疼痛性溃疡。这些损害应由活检而与扁平苔藓（lichen planus）、念珠菌病（candidiasis）、口疮（aphthous stomatitis）、咬伤、黏膜白斑（leukoplakia）和恶性损害等鉴别。约20%病例有鼻溃疡。

血管损害

真皮上行性小动脉痉挛所致网状青斑（livedo reticularis）常见于前臂、小腿甚至躯干等处。管腔封闭可致溃疡。与Raynaud现象及抗磷脂抗体有强烈相关性。毛细血管扩张常见于面部和其他部位。但它们只是血管扩张，不是活动性炎症性损害。患者脸红、遇热（如淋浴时）或服用扩血管剂（如饮酒、钙通道阻滞剂）时，毛细血管扩张更为明显。此外，毛细血管扩张还可与阳光损害、衰老、高血压、糖尿病及其他风湿症等有关。

Raynaud现象约见于17%～30% SLE病人，表现为甲床、手指、足趾发白，偶亦见于耳、鼻、舌等处。寒冷、抽烟、咖啡、减充血剂、应激及其他因素，皆可诱发中小动脉痉挛。皮肤缺血后可能发蓝、发灰，继以血管扩张而发热、发红。坏疽罕见。

毛细血管后小静脉发炎、中性或淋巴细胞集结，约见于20%病例，可以荨麻疹或紫癜出现。小动脉受累时，指端、趾、甲小皮（nail cuticles）、前臂及踝部可能发生小梗死，踝周损害可能溃烂。血管常见纤维素性坏死、血栓形成和不同细胞浸润。血管炎病人血清补体低而免疫复合物水平增高，并可有抗磷脂抗体检出。

其他次常见损害有手掌Janeway斑、指端Osler结、白色萎缩性损害（atrophic blanche lesions）和指（趾）冻疮样狼疮（chilblain lupus）等。

肺症候

多数病例都有肺受累，表现为胸膜炎、咳嗽、呼吸困难、肺功能试验改变、胸片异常等。50%以上病例皆有胸膜炎，也是局部压迫和运动时胸壁疼痛的最常见原因。诊断为有胸膜摩擦音及放射线检查有胸水存在。胸水特征是补体和蛋白水平低，白细胞少（胸膜有单核细胞）、葡萄糖含量接近血浆水平（类风湿性关节炎时则为减低）和LE细胞。咳嗽常为感染所致，但接受皮质激素病人，应想到心或肾衰竭或液体负荷过重所致肺水肿。

急性狼疮性肺炎见于5%～12%病例，表现为发热、咳嗽（甚至咯血）、胸膜炎和呼吸困难等。胸片可见弥漫性肺泡浸润，下叶尤甚。以后可能发生肺间质浸润和纤维化，肺功能试验失常。预后不良。

SLE亦可发生肺动脉高压（pulmonary hypertension），但仍以硬皮病和混合性结缔组织病时为多。Raynaud现象常见。晚期改变有呼吸困难、血氧过低、限制性肺病和CO_2扩散量减低等。

有些病人发生肺缩皱（shrinking）或肺泡消失综合征（vanishing lung syndrome），据信是膈肌软弱和抬高所致（肺野透视清晰）。

心血管症候

超声心动检查多数病人都能发现心包积液，临床心包炎症候如胸骨后疼痛、心包摩擦音和心电图改变等，约见于48%病例。但发生心包压塞（tamponade）和限制性心包炎（restrictive pericarditis）的罕见。积液特征与SLE胸水相似。

在大系列病例分析中，心肌炎的发生率为8%～78%不等，表现为休息时心动过速、心律失常、心电图上非特异性ST-T波改变、原因不明性心脏扩大和充血性心力衰竭等。

冠状动脉病亦发现日多，特别是病程久远和长期服用皮质激素的病例。因此青年人中发生心绞痛、心肌梗死和充血性心力衰竭的人数也在增多。过早发生动脉硬化的原因，现仍未详，但类激素诱发脂类代谢失常、血管壁上免疫复合物沉积和高血压等，都可

能起到作用。高血压常见,特别是肾炎发作、慢性肾病和服用激素时。

约25%病例有瓣膜病,最常见的是二尖瓣脱垂(mitral valve prolapse)。杂音则更常见,可能反映瓣膜病,也可能是贫血、发热和(或)心脏肥大所致。超声心动图检查Libman-Sacks疣状心内膜炎(verrucous endocarditis)极为得力。赘疣一般都在瓣缘处。瓣膜损害可能发生细菌性心内膜炎。

血栓静脉炎(thrombophlebitis)约见于10%以上SLE病人。最常见于小腿下部,常与抗磷脂抗体和口服避孕剂有关。肾静脉和下腔静脉罕有受累,如有,可能引起肾病综合征;肺栓塞罕见。

血液系统

血液有形成分和凝血及纤溶系统常有改变。贫血至少见于50%病例。最常见的原因是慢性病性贫血,红细胞仍为正常色素和正常细胞性,网织细胞数减低,但铁储备仍充分。贫血可能由于服用非类固醇抗炎药(NSAID)和激素所致慢性胃肠道出血,或为月经出血过多所致。溶血性贫血亦常见,此时网磷细胞增多,结合珠蛋白(haptoglobin)水平减低,Coombs试验阳性。溶血时Coombs试验阳性,红细胞上有免疫球蛋白和补体,但如补体Coombs试验阳性而无其他改变,就很少是溶血所致。抗体一般都是抗Rh抗体,都是“温抗体”。药物特别是免疫抑制剂亦可引起贫血,此时网织细胞数是减低的,结合珠蛋白水平仍正常。

白细胞减少(<4500)约见于50%以上病例,但低于4000的,只见于17%病例。粒细胞比淋巴细胞更多受累。白细胞减少一般是由于免疫机制(即抗中性粒细胞抗体,免疫复合物),或为药物所致。活动性病变期间,可因补体结合性IgM或冷反应抗体而使淋巴细胞减少。白细胞或中性粒细胞增多,一般为感染或应激素所致。活化T细胞增多和自然杀伤细胞减少,尤多见于活动性病变时。

血小板减少(<150 000/mm³)见于半数以上病例,但<50 000/mm³只见于10%病例。血小板减少可能由于骨髓增生性疾病、无效血小板生成(如巨幼细胞性贫血)、血小板分布失常(如脾大时)及免疫机制失常(抗血小板抗体、弥散性血管内凝血、特发性血小板减少性紫癜〈ITP〉)。ITP也可能是SLE的首发症候。既有溶血性贫血又有ITP(Evans综合征)的病人,大多都是SLE。SLE合并ITP时,血小板已为IgG抗体致敏,故与(脾中)巨噬细胞Fc受体结合而激起吞噬活动,此时如血小板生成量不能弥补破坏的增多,即可发生血小板减少。血小板计数<50 000/mm³;偶可发生显性出血,<20 000/mm³,可致淤点、紫癜、鼻出血和牙龈出血。

淋巴结病可见于50%病例,特别是在病情活动时。一般为颈、腋和腹股沟区,淋巴结分离性,小、软、无触痛。活检可见滤泡增生。应常想到感染和恶变。如有存疑,应做活检。

脾大约见于10%~20%病例,特别是在活动期和伴有淋巴腺病时。脾大不一定引起溶血性贫血,但一般皆有白细胞减少。SLE病人中,淋巴增生性恶性损害发生率稍见增多。

SLE病人已发现作用于很多凝血因子的抗体,包括因子Ⅷ、Ⅸ、Ⅺ、Ⅻ和ⅩⅢ等。这些抗体即可引起出血。抗磷脂抗体约见于25% SLE病人(第187章)。如发现部分凝血激酶时间延长、动或静脉血栓形成、血小板减少、梅毒试验假阳性或妊娠中期复发性流产,即应想到此症。与网状青斑、肾病、肺动脉高压和心脏瓣膜病等,也已发现较弱联系。有些人虽有抗磷脂抗体,但并无SLE。抗磷脂抗体可以作为狼疮抗凝物、抗心脂、抗β_2-糖蛋白Ⅰ、抗凝血酶原和其他抗磷脂辅因子抗体检出。效价增高时,临床风险亦大。

约25% SLE病人梅毒试验出现假阳性,而且可能比SLE提前数年出现。梅毒螺旋体固定试验(*Treponema pallidum* immobilization test)和荧光螺旋体抗体吸收试验(fluorescent treponemal antibody absorption test)阴性,即可确定血清反应为“假”阳性。但SLE病人除非疑有梅毒,实无必要作梅毒试验。

SLE病人血沉大多增速,有些作者认为与临床活动性相关(第282章)。

肾症候

以尿或功能性(如清除率)改变为特征的临床狼疮性肾炎,约见于50% SLE病人。电镜或免疫荧光

检查肾小球有免疫复合物沉积证据的，为数更多（彩页2图280-3），甚至包括光学显微镜下未见异常的病人。临床狼疮性肾炎值得关注，因为它可能与发病率及死亡率有关。

轻微或系膜性肾炎（Ⅱ型）约见于10%～20%病人。患者尿中可能有一些改变，肾小球滤过率一般正常，补体水平稍低，抗DNA抗体可能稍高。预后极佳。局灶性增生性肾炎（Ⅲ型）约见于10%～20%病例，临床表现与系膜病（ⅡB型）相似，但病情较轻，预后亦佳。

弥漫性增生性肾小球肾炎（Ⅳ型）约见于50%病例。尿沉渣有活动性改变，蛋白尿可甚明显。肾小球清除率减低，补体水平大为减低，抗DNA抗体和免疫复合物水平增高（特别是活动性肾炎期间），患者一般皆有高血压。初查肌酐水平＞1.2 mg/dL，就肾长期功能而言，预后不良。

膜性肾小球肾炎（Ⅴ型）约见于10%～20%病例。蛋白尿明显而尿沉渣改变甚微；补体、抗DNA抗体和免疫复合物水平皆正常；肾小球滤过正常；脂类水平正常；高血压为晚期表现。轻度蛋白尿预后良好，但持续水肿和血脂增高的肾变病综合征，预后不良。

临床肾炎病人，活检甚有助益，能确定肾炎病理类型，有无活动性炎症（从而尚有可能恢复），还是已发生纤维化和硬化；并可对狼疮性肾炎与他型肾病作出鉴别。

尿路感染常见。NSAID可能引起轻度氮质血症。

胃肠症候

胃肠道受累约见于25%～40%病例。有咽下困难等食管症状的约占25%。放射线改变阴性提示应激反应，如为阳性，应考虑硬皮病重合综合征（scleroderma-overlap syndrome）。咽下困难也可能由于裂孔疝（hiatal hernia）和胃反流（gastric reflux）。消化不良常见，特别是应激和服用NSAID及皮质激素时。腹痛、恶心呕吐亦常见。如无消化性溃疡和药物不良反应，很少发现具体病因。另一方面也应经常想到肠系膜血管炎，此症的特征是间歇性下腹痛，最终发展为急腹症。通常可由血管造影确诊。如有上腹痛和恶心呕吐，还应考虑胰腺炎（见于8%病例）。它可能反映血管炎，或为服用糖皮质激素所致。肝大罕见，但生化改变（乳酸脱氢酶、血清谷丙转氨酶）常见，特别是活动性病变和服用NSAID病人。持续性肝生化改变可能提示肝硬化，慢性活动性或持续性肝炎，肉芽肿性肝炎，胆汁淤积，感染（如肝炎），药物中毒等，可能须作活检。

神经精神症候

这类症状几见于所有病人（表280-5）。很多病人都有焦虑和抑郁，这是由于对病情的忧虑，还要面对丧失健康、家庭和工作的威胁，以及容貌改变、病废、生活不能自理和死亡的压力，症状包括身心两方面，如失眠、食欲不振、便秘、肌痛、关节痛、疲惫、心悸、腹泻、眩晕、呼吸亢进、记忆丧失、情绪不稳定、精神错乱、注意力难以集中、头痛、认知缺陷等。这些对疾病的精神反应，应与器质性脑病鉴别，后者亦可出现同样症状。区分功能性与器质性病变的最实用方法是认知功能和心理测试（如明尼苏达多相人格调查〈Minnesota Multiphase Personality Inventory〉）；其他

表280-5

神经精神症候和检查方法

功能性病因	功能或器质性	器质性病因
中枢神经系统		
抑郁		无菌性脑膜炎
轻躁狂或躁狂	精神病	脑血管病
焦虑	认知缺陷	脱髓鞘综合征
转换反应	感觉异常	头痛：包括偏头痛及良性颅内压增高
情感障碍	头痛	
情绪波动		运动障碍（舞蹈病）
调控障碍		脊髓病
心理测试	脑电图－诱发电位	癫痫发作
		急性精神错乱
	CT	焦虑状态
	脑扫描	情感障碍
		精神病
末梢神经系统		
		急性炎症性多神经根病（Guillain-Barré 综合征）
		单或多支神经病
		重症肌无力
		脑神经病
		神经丛病
		多神经病

CT＝计算机体层摄影；MRI＝磁共振成像。

检查如 MRI、脑电图及诱发电位(evoked potentials)等,抗核糖体 P 蛋白抗体(antiribosomal P-protein antibody)测定可能也有帮助。脑脊液(CSF)检查最宜用于排除感染,有些医生注意到 IL-6、蛋白水平增高和抗神经元抗体与 CNS 病情活动有相关性。

精神病据说见于24%病例。但它也可能是由肾衰竭(尿毒症性脑病)、高血压(可致多发性梗死)、代谢紊乱、感染或药物(安定药、抗抑郁剂、麻醉剂、β-阻滞剂、NSAID、西咪替丁、抗疟药、乙醇、咖啡因、苯二氮䓬类等)引起的。激素能引起也有助于消除精神病,如硫唑嘌呤、布洛芬和其他 NSAID 可致无菌性脑膜炎,抗疟药偶亦可致头痛、幻觉、精神错乱、精神病、癫痫发作和抗疟药所致神经肌病等。

头痛是常见症状,一般是由于应激和紧张,偏头痛(migraine)见于 10% ~37%病例。其他头痛病因有冷食、宿醉、亚硝酸盐、谷氨酸单钠、饥饿、鼻窦炎、牙/眼病、癌症等。

癫痫发作据说约见于 15% ~20%病例,包括大发作、小发作、颞叶、局灶性、Jackson 发作等。原因可能由于陈旧性瘢痕,或为急性炎症性原因,也可能是代谢紊乱、尿毒症、高血压、感染、肿瘤、头部外伤或血管病所致。如伴有狼疮其他方面的加剧,应考虑 CNS 性病因。CNS 血管炎罕见。

脑神经和末梢神经病见于 10% ~15%病例。通常是与狼疮病情加剧偕发的。临床所见神经病有眼肌受累、三叉神经痛、面肌软弱、眩晕等。末梢神经病常甚轻而为非对称性,累及一条以上神经(多神经炎)。

卒中(stroke)约见于15%病例,系出血或血栓形成、抗磷脂抗体、高血压或血小板减少所致。其次为运动障碍,如共济失调、舞蹈性手足徐动症(choreoathetosis)、偏身颤搐(hemiballismus)、横贯性脊髓炎(transverse myelitis)等。脑膜炎也不少见,可能为微生物或药物所致。

眼常受累,表现如眼睑皮疹、结膜炎或角膜结膜炎。典型改变为视网膜棉絮样渗出(细胞样体,cytoid bodies),一般在视乳头附近,为视网膜微血管病和浅表神经纤维层的局限性微观梗死。早年教科书中认为发生率可达 10% ~25%,但现已罕见。

月经和妊娠

有些病人认为她的 SLE 随月经而发作。有些病人月经量大,可能为抗磷脂抗体作用,或为服用 NSAID 或激素所致,或为内分泌失常。绝经后狼疮活动性常减弱。

约25% ~30% SLE 妊娠发生流产,胎儿总流产率约35%,也更易发生早产。如有主要脏器受累(特别是肾病),胎儿死亡率约为常人3倍。抗磷脂抗体能诱导复发性妊娠中期胎儿流产。先兆子痫(pre-eclampsia)为常见并发症,但很难与狼疮突发区别。

新生儿狼疮(neonatal lupus)罕见,患者在婴儿室接触紫外线后很快出现典型皮肤损害。但皮疹一般可在数月内消失,以后很少发生 SLE。患儿(及其母)血清中有 Ro 和 La 抗体。有抗 Ro 抗体妇女所生婴儿,发生新生儿狼疮的风险是 1% ~5%。如母亲还有其他特异性抗体,可能发生溶血性贫血及血小板减少。先天性心脏传导阻滞与母亲的抗 Ro、抗 La 抗体及 HLA-DR3 有关,幸极罕见。

表 280-6

狼疮诱发药

肯定	可能	不会
肼屈嗪	苯妥英钠	灰黄霉素
普鲁卡因胺	青霉胺	保泰松
米诺环素	异烟肼	口服避孕药
	氯丙嗪	金盐
	α-甲基多巴	青霉素类
	奎尼丁	肼(联胺)
	磺胺药	L-刀豆氨酸
	丙硫氧嘧啶	氨基水杨酸
	普拉洛尔	链霉素
	醋丁洛尔	其他四环素类
	碳酸锂	甲硫氧嘧啶
	对氨基水杨酸	酚丁
	呋喃妥因	妥拉磺脲
	柠檬黄	美西麦角
	阿替洛尔	利血平
	美托洛尔	异噻西泮
	氧烯洛尔	
	美芬妥英	
	朴米酮	
	三甲双酮	
	乙琥胺	
	甲巯咪唑	
	卡托普利	
	氯噻酮	
	卡马西平	
	苯乙基乙酰脲	

表 280-7

药物性狼疮的临床和检查特征

临床特征	自发性 SLE (%)	药物性狼疮 (%)
年龄	20 ~ 40	50
性别(女:男)	9	1
种族	各种族	"非黑人"
乙酰化类型	慢-快	慢
症状发生	缓渐	突发
体质性症状(发热、不适、肌痛)	90	50
关节炎或关节痛	95	95
胸膜心包炎	50	50
皮疹	74	10 ~ 20
肾病	50	5
CNS 病	75	0
血液病	常见	不常见
免疫异常		
ANA	95	95
LE 细胞	90	90
抗双链 DNA	80	罕见
抗单链 DNA	80	常见
抗组蛋白	25	90
抗 Sm	20 ~ 30	罕见
抗 RNP	40 ~ 50	罕见
补体	减低	正常
免疫复合物	增高	正常

ANA = 抗核抗体;SLE = 系统性红斑狼疮。

药物性狼疮

有些药物如磺胺药、口服避孕药等,可使狼疮加剧。肼屈嗪(hydralazine)和普鲁卡因胺(procainamide)能引起一种狼疮样病变,特别是是对慢乙酰化者(slow acetylators)和(或)HLA-DR4 阳性个体。还有些药物也有可能引起狼疮,或只是产生 ANA,但作为证据可信度较差(表 280-6)。药物诱发的狼疮,症状和血清学表现都与 SLE 极为相似,但也有明显不同(表 280-7)。再者,病情常较轻,不致危及生命,并为可逆性。服用普鲁卡因胺的病人,虽然 50% ~ 100% 发生 ANA,但 ANA 阳性者中,发生狼疮的只有 25%。因此 ANA 试验阳性尚非停用这些药物的指征。药物引起狼疮的确切机制现仍不详。

鉴别诊断

SLE常以非特异性或特异性症候(表280-4)开始,但也可能以易致青紫、脾大、末梢神经炎、脑膜炎或 Coombs 试验阳性首先出现。另如贫血(71%)、白细胞减少(56%)、血小板减少(11%)、蛋白尿、血尿、脓尿、氮质血症、高丙种球蛋白血症、免疫复合物、冷球蛋白、抗磷脂抗体和梅毒血清试验生物学假阳性等存在,也会使人想到 SLE。初次检查时,常会认为是其他结缔组织、风湿或免疫性疾病(表 280-8)。儿童更易出现肾病;起病年龄较大的病人,有皮疹、关节炎和肾病的较少,而发生干燥性角膜结膜炎(keratoconjunctivitis sicca)(Sjögren 综合征)的较多;男子更易发生浆膜炎,而发生关节炎的较少。

表 280-8

类似系统性红斑狼疮的病变

常见	次常见
药物性狼疮	多肌炎、皮肌炎
硬皮病	风湿热
Wegener 肉芽肿病	结节病
皮肤(盘状)狼疮	复发性多软骨炎
类风湿性关节炎	Weber-Christian 病
慢性活动性肝炎(狼疮样肝炎)	混合型冷球蛋白血症
血管炎	Whipple 病
Felty 综合征	家族性地中海热
幼年型(类风湿性)关节炎	
Sjögren 综合征	
混合型结缔组织病	
纤维肌痛性慢性疲劳综合征	

多数医师都以美国风湿学会 SLE 分类标准(表 280-1)来协助诊断,但须注意:这些条件**是为 SLE 分类提出的**,不是针对个人的诊断。如病人具备其中 4 项,则与其他风湿综合征相比而言,特异性和敏感性接近 96%。但预测值(predictive value)较小。具备其中 3 项的,应视为"疑似"SLE;具备 2 项为"可能"SLE。

ANA 试验可用于筛检。如为阴性,病人患SLE

表 280-9

与抗核抗体有关的病变

红斑狼疮	原发性肺纤维化
Sjögren 综合征	血管炎
类风湿性关节炎	皮肌炎或多肌炎
幼年型关节炎	混合型结缔组织病
麻风	混合型冷球蛋白血症
传染性单核细胞增多症	高龄
硬皮病	药物
肝病	

的概率只有0.14%。如为阳性,则对SLE的预测值为15%~35%(表280-3)。其他与ANA阳性有关的病变见表280-9。低效价(1/40~1/80)时预测作用较差。如ANA试验阳性,宜再测试双链DNA抗体以及Sm、RNP、Ro(SS-A)和La(SS-B)、核RNA蛋白等。它们(以及其他某些特异性ANA)对SLE的特异性、敏感性和预测值详见表280-3。

血清补体水平测定也常有助益,既能提供诊断资料,也能反映狼疮活动性。其他风湿病时,补体水平很少减低。CH50(总溶血补体)、C4和C3常与活动性平行,甚至发生在活动前,特别是肾病时。

表280-10

提示系统性红斑狼疮活动性的症候

症状	体征
周身违和	贫血
食欲不振	白细胞减少
体重减轻	血小板减少
疲惫	血尿
苍白	脓尿
月经失常	蛋白尿
发热	氮质血症
关节炎	血沉加速
癫痫发作	补体减低(C3,C4,CH50)
胸痛	免疫复合物
水肿	抗双链DNA
脱发	
尿少	
皮疹	
口疮	

治疗

治疗必须因人制宜。不是所有病人都要用激素,须知激素治疗可能得不偿失。每项治疗目的和它们的可能利弊,都应周密考虑。治疗目的是保持脏器功能,防止永久性脏器损伤。慢性病对人的威胁很大,病人要多次就医,要作很多化验,还要等待化验结果。因此感情支持是非常必要的,为病人提供咨询,准备书面资料。要让病人确信:多数病人的SLE都较轻,很少危及生命,脏器严重受累一般是能防止的。家属、朋友和组织(如美国狼疮基金会和关节炎基金会)的支持就很有益。

重要的是必须确定当前症状和病征是SLE还是另一疾病引起的(表280-10)。举例说,发热更多是由于感染,而疲劳很多是由于睡眠不足。但血清补体水平减低或抗DNA抗体水平增高,则可能提示活动性SLE。

预防措施也很有用。患者应回避磺胺药、青霉素和高雌激素避孕药,以防狼疮加剧。已证明运动能减轻SLE的相关疲惫。了解病人的光敏程度,不是所有病人都对光照变态,光敏轻重不一,包括不同时候光敏性的改变。光敏病人每日应用遮光剂(sunscreens),SLE至少须用到SPF 30;高度光敏者,每日须敷用遮光剂2次。致光敏药物如四环素类、补骨脂素(psoralens)应禁用。绝经后妇女建议应用雌激素,以利骨质疏松和冠心病的防范(SLE妇女更易发生这类病变),除非另有禁忌或SLE复发。流感和肺炎球菌疫苗接种亦应推荐。

治疗SLE时,要考虑受累的是哪个(哪些)脏器及其受累程度。表280-11即根据受累脏器提出的治疗方案。治疗开始应较保守,如未充分收效,再作更为激

表280-11

狼疮病人具体症候的处理

发热:
NSAID→抗疟药→激素
关节痛或肌痛:
NSAID→对乙酰氨基酚→阿米替林
关节炎:
NSAID→抗疟药→激素(隔日疗法)或氨甲蝶呤
皮疹:
遮光剂→外用激素→抗疟药→注射
口腔溃疡:
抗疟药
Raynaud现象:
戒烟,忌咖啡及减充血剂→衣着保暖→生物反馈→长效硝苯地平→哌唑嗪
浆膜炎:
吲哚美辛→激素
肺:
激素
高血压:
利尿剂→ACE抑制剂→钙通道阻滞剂→β阻滞剂→扩血管剂
血小板减少或溶血性贫血:
激素→γ-球蛋白静注→免疫抑制剂→脾切除
肾病:
激素→脉冲式激素→免疫抑制剂
CNS病:
器质性:激素→抗癫痫药→免疫抑制剂
功能性:抗焦虑药或抗抑郁剂

ACE=血管紧张素转化酶;CNS=中枢神经系统;NSAID=非类固醇抗炎药。

烈的治疗。

狼疮性肾炎的治疗(表 280-12)须根据病情是否活动、肾炎类型(见前)和轻重。治疗目的应为改善、保持肾功能,防止肾功能破坏。对系膜或局灶性肾小球肾炎,卧床休息或短程泼尼松(30 mg/d)一般即可使尿和血清改变消失。对弥漫性增生性肾小球肾炎,一般须予较为严格的治疗。患者通常皆予泼尼松 1 mg/kg。如有氮质血质(特别是肌酐水平 >1.2 mg/dL),应加用免疫抑制剂,如硫唑嘌呤每日 50 ~ 200 mg(可使白细胞轻度减少的剂量),或用环磷酰胺。脉冲式应用环磷酰胺(有时脉冲式加用泼尼松),比单以脉冲式泼尼松治疗增生性肾小球肾炎收效更好。[1]急效可用脉冲式应用激素(甲泼尼龙〈methylprednisolone〉每日静注 1 g 共 1 ~3 剂),至免疫抑制剂开始发挥作用(可能为 7 ~ 10 日)。环磷酰胺早晨静脉注射,每月 1 次(共 6 个月),以后改为 3 个月 1 次(共 8 剂)。此法给药,疗效与该药口服相当,而毒性则较小。用药前,应向病人说明治疗风险(癌症、感染、脱发、不育)。始量 0.85 g/1.7 m^2 体表面积。7 ~ 10 日后做白细胞计数,调节下次剂量(极量 2 g/1.7 m^2),使白细胞数达 4000 左右。另一可供选择的方案是在静注环磷酰胺 6 个月后再以硫唑嘌呤(azathioprine)或麦考酚酸马来酸盐(mycophenolate maleate)(2000 mg/d)治疗。急性膜性肾小球肾炎在大量泼尼松[1 mg/(kg · d)]或脉冲式激素治疗下,一般皆能收效。如未收效,应试用免疫抑制剂。高血压应予峻治,血管紧张素转化酶抑制剂似对蛋白尿的控制有利。利尿剂有助于浮肿和高血压的控制。没有证据表明血浆置换法对狼疮性肾炎的治疗有利。活动性肾病患者,每周应做监护,检尿、测定血清肌酐和免疫功能(补体、抗 DNA 抗体)。待病情不活动后,监护即可减少,但须视残余损害程度而定:蛋白尿已达肾变病范畴和已陷于氮质血症病人,监护应更严密。

急性狼疮精神病应迅速峻治,以求恢复,通常即给予大剂量泼尼松(1 ~2 mg/kg),佐以抗精神病药。一旦精神病消失,激素剂量即应迅速抽减,否则发生感染的风险很大。加用免疫抑制剂特别是环磷酰胺,可能有利。但激素本身亦可诱发精神病,故以客观检查包括脑电图、MRI、某些抗脑抗体测定、CSF 蛋白等,进行系列监护,甚为重要。但临床分析判断亦不可少。短程激素治疗,对认知缺陷可能有效。癫痫发作类症状,可用抗惊厥剂如苯妥英钠,苯巴比妥,卡马西平,氯硝西泮(clonazepam),丙戊酸(valproic acid),加巴喷丁(gabapentin)等;没有证据表明这些药物能使 SLE 加剧。多发性小卒中可能是抗磷脂抗体引起的。

抗磷脂抗体综合征的治疗还在发展中。低水平抗体,很少引起症状。高水平但无症状的病人,应予小剂量阿司匹林(81 mg/d)治疗;如有症状,可以华法林长期治疗,剂量以保持国际规范比于 3 ~4 间为度。

表 280-12

狼疮肾的治疗

病理		症状	尿	GFR	补体	治疗	目的
系膜性		0	红细胞,白细胞,蛋白	正常	±↓	监护	关注病情进展
膜性		水肿	蛋白	正常	正常	试用泼尼松免疫抑制,利尿剂	减轻蛋白尿和水肿
增生性 局灶性	活动性	0	红细胞,白细胞,蛋白	↓	↓	泼尼松	改善肾功能
增生性 局灶性	慢性	BP↑	蛋白	↓	正常	降压药,ACE 抑制剂	
增生性 弥漫性	活动性	水肿,BP↑	红细胞,白细胞,蛋白	↓↓	↓↓	泼尼松(脉冲式) 硫唑嘌呤 50 ~200 mg 环磷酰胺 0.85 ~2g/1.7m^2	改善肾功能
增生性 弥漫性	慢性	尿毒症	蛋白	↓↓	正常	降压药,ACE 抑制剂	防止肾功能破坏
衰竭		尿毒症	无	0	正常	透析,肾移植	减轻尿毒症

ACE = 血管紧张素转化酶;BP = 血压;GFR = 肾小球滤过率。

妊娠病人如过去有过妊娠中期流产史,应予阿司匹林81 mg/d 及肝素10 000 U 皮下注射,12 小时1次。

启用泼尼松治疗,剂量应大,并持续到炎症消失,因此应对病人频为检查,测试特定脏器功能和免疫状态(补体、抗 DNA 抗体)。急性严重狼疮,每日应多次用药,以后再改为每晨1剂。长期用药,须考虑利弊得失。泼尼松剂量应予抽减,抽减速率视脏器炎症轻重和损害,用达最大剂量和泼尼松副作用而定,后者包括精神改变、失眠、体重增加、高血压、糖尿病、消化性溃疡、感染(如痤疮感染)、Cushing 样症候、肾上腺抑制、骨坏死、肌病、创口和骨折愈合障碍、皮肤萎缩、白内障、动脉硬化、生长停滞、骨质疏松等。一旦剂量抽减到10~20 mg/d,且病情"静止",即可以不断抽减隔日剂量的方式,最后改为隔日疗法。长期接受类固醇治疗的病例,应注意骨质疏松问题,必要时须予峻治,如钙剂、维生素 D 或二碳磷酸盐类(bisphosphonates),亦可联合论治。服用抗疟药病人,应定期作眼科检查;服用 NSAID 的病人,应注意胃肠和肾脏毒性。

预后

自20世纪50年代以来,美国 SLE 病人预后已大为改善,当时5年存活率约50%;现在10年存活率已约90%。有 CNS 受累、高血压、氮质血症和发病年龄早的病例,预后较差。死亡的主要原因是感染。虽然对本病的警觉似有提高,但是20年来本病的临床表现并无改变,也没有迹象表明诊断已比过去有所提前。

今后展望

预料今后10年中,对 SLE 病理生理的认识还会有较大提高,尤其令人关注的是正在进行的遗传影响的研究,因为 SLE 看来是在遗传影响下获得的,某些脏器受累形式也与遗传有关。SLE 是多基因病,不同亚类的病人,临床症状和病情轻重也不相同。这种临床异质性,很可能是由于不同基因组的影响,至少部分是这样。自发性 SLE 动物模型研究已在开始揭示诱发基因及其影响机制。人类初步研究结果证明免疫系统也有类似形式的异常改变,涉及 T 细胞和 B 细胞功能失常和免疫复合物清除缺陷。新的 SLE 治疗方向包括开发能耐受抗 DNA 抗体反应的分子,免疫消融疗法(必要时增加干细胞转移),抗 IL-10 抗体等。治疗非危及生命的症候以及对 SLE 某些脏器并发症的预防和治疗,今后10年也会取得发展。

A 级论证文献

❶Illei GG, Austin HA, Crane M, et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. Ann Intern Med, 2001, 135: 248 - 257.

脉冲式环磷酰胺加脉冲式甲泼尼龙联合疗法治疗狼疮性肝炎,可使肾脏长期效果改善而毒性反应不致增加。

推荐阅读

The American College of Rheumatology. Nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. Arthritis Rheum, 1999, 42: 599 - 608.

美国风湿学会发布的神经精神性狼疮综合征的临床定义,指导正确诊断。

The American College of Rheumatology. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythromatosus in adults. Arthritis Rheum, 1999, 42: 1785 - 1796.

美国风湿学会提出的成人系统性狼疮转诊和治疗原则。

Bijl M, Horst G, Bootsma H, et al. Mycophenolate mofetil prevents a clinical relapse in patients with systemic lupus erythromatosus at risk. Ann Rheum Dis, 2003, 62: 534 - 539.

作者等的非随机试验表明:麦考酚酸莫非替尔能防止系统性红斑狼疮的临床复发。

Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythromatousus during a five year period. A multicenter prospective stady of 1000 patients. Medicine, 1999, 78: 165 - 175.

1000例系统性红斑狼疮5年中发病率和死亡率统计(多中心前瞻性协作研究)。

Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythromatosus. Arthritis Rheum, 2001, 44:2331 - 2337.
传统的弗雷明汉危险因素不能充分评估系统性红斑狼疮病人急进型动脉硬化，作者等的研究证明实际发生率比按该标准评估的要高出10倍。

Fiehn C, Hajjar Y, Mueller K, et al. Improved clinical outcome of lupus nephritis during the past decade: Importance of early diagnosis and treatment. Am Rheum Dis, 2003, 62:435 - 439.
过去10年中狼疮性肾炎临床结局的改善，可能与早期诊断和治疗有关。

Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, et al. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythromatosus International Comparison. J Rheumatol, 2000, 27:373 - 376.
系统性狼疮国际协作组与美国风湿学会为便于国际对比研究而提出的SLE损伤指数，用于病情轻重的评估。

Hebert LA. Management of lupus nephropathy. Nephron Clin Pract, 2003, 93: C7 - C12.
有关狼疮肾病处理的循证性评述。

Keane MP, Lynch JP. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythromatosus. Thorax, 2000, 55: 159 - 166.
有关系统性红斑狼疮胸膜与肺症候的综述。

Kulper-Geertsma DG, Derksen RH. Newer drugs for the treatment of lupus nephritis. Drugs, 2003, 63: 167 - 180.
有关狼疮性肾炎治疗的综述，包括器官移植时的免疫抑制和针对免疫细胞、细胞因子和补体组分的单克隆抗体的应用。

Sanchez-Guerrero J, Villegas A, Mendoza-Fuentes A, et al. Disease activity during the premenopausal and postmenopausal periods in women with systemic lupus erythromatosus. Am J Med, 2001, 111:464 - 468.
作者等研究证明妇女系统性红斑狼疮在绝经期和绝经后活动性减低。

（王贤才，郭聚甫 译；曾汉英，胡建楠，吕媛媛 校）

第281章

硬皮病(系统性硬化)

Fredrick M. Wigley

定义

硬皮病(scleroderma)(***系统性硬化***,systemic sclerosis)为一慢性系统性疾病,侵害皮肤、肺、心、胃肠道、肾和肌肉骨骼系统,特征有三:(1)组织纤维化;(2)小血管病;(3)与自体抗体有关的特异性自身免疫反应。由于皮肤增厚是最突出的临床症候,因此"硬皮病"成为最常用的病名。硬皮病可按皮肤增厚范围分为两类,即局限性和弥漫性硬皮病(表281-1)。弥漫性硬皮病时皮肤广泛受累,包括肘或膝近端和躯干等处。局限性硬皮病只限于面、颈和肘或膝远端区域,躯干不致受累。CREST综合征(C=皮下钙质沉着〈subcutaneous calcinosis〉;R=Raynaud现象〈Raynaud's phenomenon〉;E=食管功能失常〈esophageal dysfunction〉;S=指硬化〈sclerodactyly〉〈硬皮病只限手指〉;T=毛细血管扩张〈telangiectasia〉)是局限性硬皮病的一种,与抗着丝粒抗体(anticentromere antibodies)有关。CREST综合征一般比泛发性硬皮病取更良性的病程经过。有Raynaud现象并有硬皮病时典型指(趾)甲毛细血管改变的病人,或有硬皮病特有自体抗体检出,虽无一般皮肤改变,都应想到硬皮病的可能。

重合综合征(overlap syndrome)是指同一病人具有两种以上风湿病症候,常包括提示硬皮病的改变。最常见的重合综合征是硬皮病并有炎症性多肌炎,Sjögren综合征,对称性多关节炎,狼疮样反应等情况。混合型结缔组织病(mixed connective tissue disease)就是一种重合综合征,表现为硬皮病、多肌炎、狼疮样皮疹和类风湿性多关节炎。混合型结缔组织病(MCTD)患者对核糖核蛋白有特异性抗体反应(抗UIsnRNP抗体)。这些病人可能发生严重间质性肺疾病或孤立性肺动脉高压,而分别与弥漫性及局限性硬皮病相似。

局限性硬皮病(localized scleroderma)为一非系统性皮肤病,主要见于儿童。最常见类型是孤立性皮肤环状增厚斑,即***硬斑病***(morphea)。硬斑亦可为多发性损害,有时相互融合而类似系统性硬化时的皮肤改变:边缘发紫而稍隆起,中心硬化而呈象牙白色。硬斑性损害真皮有淋巴细胞浸润和胶原沉积。局限性硬皮病可以线状条纹出现(***线状硬皮病***,linear scleroderma),跨越皮节(dermatomes),纤维化性改变自皮肤进入深层组织(肌肉和筋膜)。严重病例的线样硬化可使患者发生显著畸形。由线性硬皮病所致单侧面萎缩,即"刀砍"损害(*coup de sabre* lesion)。局限性硬皮病虽亦可影响容貌,但一般都是自限性病变而无系统性疾病。局限性硬皮病患者的抗核抗体以作用于染色质组的居多,提示潜含自身免疫过程。

病因

自身免疫、遗传、激素和环境因素都可能在硬皮病的发生中起到一定作用。特异性自体抗体(如弥漫型病时的抗拓扑异构酶〈anti-topoisomerase〉抗体,局限型的抗着丝粒抗体)的存在,使得硬皮病在自身免疫病中另成一类。不仅如此,硬皮病患者家属中,自身免疫病亦属常见,如系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎和桥本甲状腺炎等。慢性移植物抗宿主病(chronic graft-versus-host disease)患者出现硬皮病样皮肤损害,亦可提示细胞免疫过程在硬皮病中的作用。硬皮病的遗传性基础亦有提出,但家族性集中的情

表 281-1

硬皮病(系统性硬化)诊断条件和分类

确诊硬皮病
掌指或跗趾关节近端有硬皮病性改变或有以下3项中的2项:(1)指硬皮病(只限于手指的硬皮病);(2)指(趾)凹陷性瘢痕或指垫消失;(3)两肺底纤维化

弥漫性硬皮病
肘、膝、躯干(腹或胸部)硬皮病性改变

局限性硬皮病
肘、膝远端和锁骨上硬皮病性改变

CREST 综合征
皮下钙质沉着,Raynaud 现象,食管功能失常,指(趾)硬皮病,毛细血管扩张(5项中须有3项)

重合综合征
弥漫性或局限性硬皮病加另一结缔组织或自身免疫病的一种以上典型症候

混合型结缔组织病
硬皮病、系统性红斑狼疮、多肌炎、类风湿性关节炎等症候,并有抗 UIsnRNP 抗体

无硬皮病的系统性硬化
有系统症候但皮肤未受累

未归类结缔组织病
有硬皮病症候但无确切临床或检验特征可资确诊

局限性硬皮病
非对称性皮肤纤维性斑块而无系统性疾病

硬斑病
局限性(单个斑块);全身性(多处斑块)

线状硬皮病
纤维性长带

结节性硬皮病
瘢痕样结节

况仍属罕见(2%),同卵双生中一般也不偕发。虽然尚未发现 HLA 与硬皮病有何明显联系,但是家谱学(genealogy)资料提示:俄克拉何马州查克托土著印第安人中硬皮病患者有一共同单元型,使他们对该病易感。像其他自身免疫病一样,妇女比男子更易发生硬皮病,提示存在某种激素影响。此外,环境因素能使易感宿主触发此病。如矿工接触硅即与典型硬皮病有关。接触某些化学物质如氯乙烯、有机溶剂等,也能引起硬皮病样反应。

发生率和患病率

硬皮病为罕见病,发生率为每百万人口中约20例;患病率为百万人口中100~300例。起病平均年龄为35~50岁,妇女较多(女男之比3~7:1)。虽然老人中亦不乏报告,但本病在25岁前实很少出现症状,特别是 CREST 型。硬皮病见于所有种族和世界各地。城乡发病无明显差别。土著印第安人,硬皮病患病率较高;黑人和土著印第安人中病情表达也较重。女性病死率高于男子,这种趋势几十年来随访结果皆无改变。

自然病史

本病自然病史不一,但一般皆为慢性病,历时多月或多年。硬皮病常为单相病,缓解后很少复发。初期为活动性炎症,伴有皮肤和其他脏器的进行性纤维化,持续数月至数年。病变活动缓解后,将因皮肤和内部脏器纤维化而发生不同并发症。皮肤受累程度能提示今后病程经过(表281-2)。弥漫性硬皮病

表 281-2

硬皮病分类

弥漫性硬皮病
近端和远端皮肤广泛增厚
Raynaud 现象出现后迅速(1年内)发生皮肤及其他症候
脏器明显受累,包括心、肺、胃肠道或肾
组织广泛纤维化致使病废积分及脏器损害指数皆高
预后不良线索:起病年龄大,女性,黑人或土著印第安人,无 Raynaud 现象,有大量心包积液或腱摩擦音
有抗核抗体而无抗着丝粒抗体
病程经过变异大,但总体预后较差,10年存活率40%~60%

局限性硬皮病
皮肤增厚局限或无
从 Raynaud 现象出现开始,间隔数年或病情发展徐缓
晚期脏器病变有孤立性肺动脉高压的典型症候和严重缺血性血管病所致指(趾)残缺
CREST 是局限性硬皮病的一种
伴有原发性胆汁性肝硬化
伴有抗着丝粒抗体
预后相对为好,10年存活率>70%

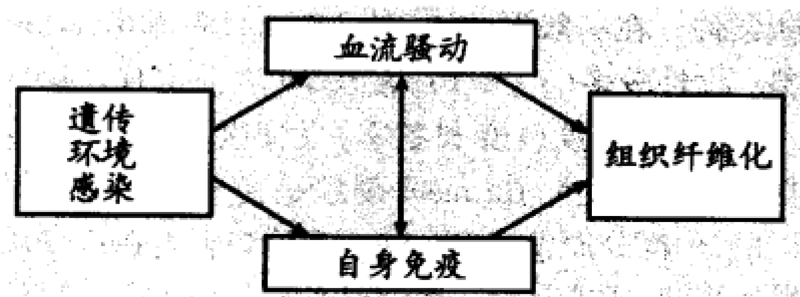


图281-1　硬皮病时主要病理生理过程的设想:血管病及局部血流失常、自身免疫和组织纤维化。

(臂、腿、躯干)预后比局限性硬皮病(只限臂、腿远端)差。局限型患者预期寿命正常,但有严重孤立性肺动脉高压者(约占10%)例外。与CREST综合征不同,弥漫性硬皮病患者皮肤病发展迅速,历时数月即可波及手指、手、臂、躯干和下肢,皮肤增厚而不能活动。弥漫性硬皮病患者随着皮肤病的发生,还常有肺、肌肉骨骼、胃肠、心脏和肾功能失常等出现,有些脏器可能发展至功能衰竭以致死亡。

发病机制

Raynaud现象(特别是遇寒或情绪激动时激起的皮肤颜色改变)几乎是硬皮病患者普遍都有的症状。Raynaud现象在本病过程中发生早,有时在想到本病诊断前数年即已出现。Raynaud现象在硬皮病中的普遍性,提示血流骚动是硬皮病发生中的早期改变(图281-1)。发生这种改变的原因虽仍未详,但硬皮病者的血管对低温和其他交感性刺激显然是敏感的。对硬皮病者皮肤血管所作体外研究证明:他们的α_2-肾上腺素能平滑肌活性比正常增高约300倍。硬皮病者的血管内皮细胞也有功能失常表现,包括对血管内凝血和血小板活化的控制缺陷,炎症细胞涌入组织增多,炎症性介质(如氧自由基和细胞因子)生成增多等。内皮功能失常也使重要缩血管物如内皮(缩血管)肽-1(endothelin-1)及扩血管物如一氧化氮和前列环素(prostacyclin)分泌失去平衡,临床以Raynaud现象出现的缺血-再灌注性改变,与皮肤溃疡有关,有时还可导致指(趾)残缺。指(趾)缺血是广泛性微血管功能失常的最明显症候,不仅累及皮肤,而且涉及作为硬皮病的所有靶器官。如肺血管病能引起严重肺动脉高压和进行性右心衰竭。发作性血管痉挛和心内膜心肌血管病能引起**收缩带坏死**(contraction-band necrosis),或因局灶性纤维化引起心律失常或心肌病。肾小动脉痉挛可能伴发严重高血压、肾梗死,肾衰竭亦偶见。胃肠功能失常估计也与食管和下胃肠道小动脉病及神经肌肉病变有关。组织学检查这些脏器都有内皮破坏、内膜增生、大量胶原沉积和细胞外基质过多等改变,而使管腔狭窄。中小动脉血管病是硬皮病时大多数病理改变的基础(彩页2图281-2)。

几乎所有硬皮病患者,从皮肤到心脏,组织都有纤维增生性反应。这种纤维化,是组织中成纤维细胞活化,产生胶原和其他细胞外分子过多造成的。组织胶原过多,使受累脏器柔韧性(flexibility)减低,功能失常。大量迹象都提示:成纤维细胞是无辜殃及的(innocent bystander),它们是被其他生物学过程中产生的促纤维化细胞因子(profibrotic cytokines)激活的,如由活化T细胞及其他免疫或炎症细胞(如巨噬细胞、肥大细胞或血小板)产生的细胞因子使成纤维细胞活化(彩页2图281-2)。血小板生长因子(活化血小板释出)、转化生长因子-β和白介素-1,都是与硬皮病有关的促纤维化细胞因子。因血管损伤而由被激活的内皮释出的内皮缩血管肽-1,也能使成纤维细胞活化。此外,与硬皮病血管病有关的缺血-再灌注过程中产生的组织缺氧和氧自由基,亦可激活成纤维细胞。

硬皮病患者也有自身免疫现象,即疾病特异性自体抗体(表281-3)。弥漫性硬皮病时,是作用于拓扑异构酶(即前称Scl-70)以及(核仁)纤丝蛋白(fibrillarin)和RNA聚合酶Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ的自体抗体。CREST综合征时的抗体是针对着丝粒组织(CENP A-C)的。硬皮病时的免疫反应是自体抗原推动的,依托于T细胞。硬皮病患者组织(如皮肤、心、肺)中T细胞(包括CD4和CD8)数量都异常增多。但是硬皮病时的自身免疫性改变,对其主导病变估计也只是加剧而不是始发作用。

综观现有资料,说明有原态自体反应性T细胞(naive autoreactive T-cell)存在,并与新接触的自体抗原反应。细胞凋亡时,自体抗原的隐蔽表位(cryptic epitopes)即能与自体反应性T细胞接触,从而激起自身免疫反应。体外研究证明T细胞产生的粒酶B(granzyme B)能把硬皮病特异自体抗原分解为能发现隐蔽表位的碎片。活性氧类(ROS)对硬皮病自体抗体的裂解作用,亦已得到证明。

因此,缺血再灌注和细胞凋亡引起的组织损伤,

表 281-3

硬皮病时的自身抗原

拓扑异构酶Ⅰ(SCL-70/TOPO1)
见于 25% ~40% 弥漫性硬皮病患者,与严重肺病有关,黑人比白人为多

着丝粒(ACA)
见于 55% ~96% CREST 综合处,作用于 CENP-B(100%)和 CENP-C(50%),伴有 Raynaud 现象,约见于 10% 胆汁性肝硬化病人,ACA 与抗 TOPO1 抗体只能具有其中一项

RNA 聚合酶Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ
见于 4% ~20% 病例,与弥漫性皮肤病、肾病,其次是肺或肌病相关

核仁纤丝蛋白(U3snRNP)
见于 8% ~10% 病例,黑人和土著印第安人中发生率高,与肌肉和心肺病变相关

Th RNP(内切核糖核酸酶)
见于 10% 病人,与局限性硬皮病相关

Nor-90(核仁组织者蛋白)
罕见

PM-Scl(核仁复合物)
与硬皮病时的炎症性肌病相关

核仁蛋白
罕见

U1snRNP(U1 RNP 和多肽)
与重合综合征、混合型结缔组织病相关

B-23(核仁磷酸蛋白)
与肺动脉高压及重合综合征相关

可以推动自身免疫过程而使慢性炎症性过程蔓延。活化的免疫细胞分泌促炎细胞因子,又可使组织纤维化和血管病变漫延。

临床表现

Raynaud 现象

诊断 Raynaud 现象是根据临床条件。患者须有对寒冷过度敏感和指(趾)皮肤界限分明的复发性苍白-青紫性改变的病史。虽然现在已有不少能对 Raynaud 现象发作,进行客观定量评估的方法,但还没有一种无论在实用上还是再现性上,足以取代临床诊断条件。在一般群体中,约 3% ~15% 有 Raynaud 现象。女性较多(3 ~4:1),常在 20 岁前出现。遇冷时(特别是在温度改变和冬季)发作次数增多,程度也更加重。原发性 Raynaud 现象是在无相关病变时发生的,但区分原发性 Raynaud 现象与有内在病变所致继发现象,常非易事。起病年龄轻(<30 岁)、对称性症象、病情轻至中度而不伴有组织坏死、甲皱襞毛细血管检查正常和抗核抗体(ANA)效价阴性等,皆提示原发性 Raynaud 现象。继发性 Raynaud 现象见于不同情况,包括结缔组织病(如系统性红斑狼疮、混合型结缔组织病、血管炎)、职业性损伤(如小鱼际锤打综合征〈hypothenar hammer syndrome〉)、服用某些药物、改变正常血流性质的病变以及其他损害血管的病变等(表 281-4)。如 Raynaud 现象发作严重,特别是伴有皮肤坏疽或溃疡时,应作全面诊断检查,寻找继发病因。

硬皮病时,Raynaud 现象和指(趾)缺血,是固定性结构性血管病也是局部血流调节失常的临床征象。中小血管内膜增生,胶原含量增加,使血管失去柔韧性,管腔封闭。虽然血管组织结构已有明显病变,但在休息和温暖情况下,血管仍可以其充分储备功能提供适量血流和营养。指(趾)凹陷、指端组织缺失和

表 281-4

各亚类硬皮病特征:与 Raynaud 现象有关的情况

风湿病
硬皮病(95%)
系统性红斑狼疮(30% ~40%)
皮肌炎和多肌炎(30%)
Sjögren 综合征(30%)
类风湿性关节炎(不一)

药物/化学品
化疗药物
聚氯乙烯
麦角胺
可乐定
干扰素
非选择性 β-受体阻滞剂
雌激素

可使 Raynaud 现象加重的药物
烟碱
麻醉剂
拟交感性药物
环孢素
可卡因

手指血管外伤或损伤
冻伤
屡发职业性应激
小鱼际锤打综合征
胸腔出口综合征

可致动脉病的情况
血管炎
动脉硬化
血栓闭塞性血管炎
栓塞病

其他
甲状腺功能减退
恶性损害
偏头痛
POEMS 综合征
Prinzmetal 心绞痛
冷沉蛋白血症
冷凝素
反应性交感性营养不良
腕管综合征

疼痛性浅表小溃疡形成，极为常见，通常都是皮肤小动脉和微动脉病变引起的。手指远端深在大溃疡则是较大血管（如指动脉）剧烈痉挛和闭塞所致。血管痉挛时，手指远端病区界线明显，可因缺血而致局限性剧痛。这样的发作如未缓解，可因深部组织梗死而使整个手指甚至肢体丧失。

治疗 Raynaud 现象，最重要的是**保温**。保持室温暖和，可使 Raynaud 现象发作减少，发作程度减轻。要使有此现象的患者都了解：衣着宜多层而宽松适体，目的是保持深部体温（core body temperature）而不是只限于患肢的温暖。避开一切可使病情加剧的因素，包括吸烟、拟交感神经药（如感冒药）、非选择性β受体阻滞剂（如普萘洛尔）和麻醉剂等，也是至关重要的。单由生物反馈，对 Raynaud 现象无何助益。治疗 Raynaud 现象的药物如口服或系统性扩血管剂、抗血小板药、抗氧化剂等。钙通道阻滞剂是严重 Raynaud 现象的一线治疗药物。短效硝苯地平（nifedipine）每日3次，可使发作减轻，缺血性指溃疡减少。长效钙通道阻滞剂（如硝苯地平、氨氯地平〈amlodipine〉、地尔硫䓬〈diltiazem〉）因应用方便，且甚安全，故已普遍赏用。虽然钙通道阻滞剂是最可能收效的，但还有很多扩血管剂，亦可备选，包括硝酸盐（局部应用和口服）和交感神经拮抗剂（如哌唑嗪〈prazosin〉，酚苄明〈phenoxybenzamine〉等）。顽固病例可试为联合用药，但收效一般皆难副人意。

静脉注射扩血管性前列腺素（前列腺素 E_1、依前列醇〈epoprostenol〉、依洛前列腺素〈iloprost〉）可使 Raynaud 现象的发作减轻、减少，最宜用于持续性缺血危象时。口服前列腺素、一氧化氮和内皮缩血管肽制剂，也是可用于这种情况的实验疗法。手指缺血危象病人应住院减少活动，保持温暖，迅速启用扩血管疗法。对此小剂量抗血小板剂阿司匹林可能有益，但仍待证明。急性手指缺血危象期间，可以考虑肝素化（heparinization），但硬皮病不提倡长期抗凝。顽固病例暂时性颈（腰）交感神经切除术可使血管痉挛缓解。还可为患指（趾）作化学性交感神经“切除”术，即局部注射利多卡因（lidocaine）或布比卡因（bupivacaine），可能收效极佳。如果暂时性交感神经“切除”证明有效，则交感神经的手术切除可能就值得一试。指（趾）局部可能比近端交感神经切除术更为安全有效。对交感神经切除术长期疗效的研究提示 Raynaud 现象最终仍会复发。指（趾）缺血性损害应局部应用抗生素，每日以肥皂水清洗。已发展为干性坏疽的指（趾），应听容自行断离（autoamputation），手术切除最好只限于顽固性疼痛或深部组织感染时。

皮肤

硬皮病（特别是弥漫型硬皮病）的最明显临床表现是皮肤纤维化。硬皮病累及皮肤，是由水肿期开始的，伴有活动性炎症过程。此期历时数周，特征为患肢的非凹陷性水肿，并有剧痒（彩页2图281-3A）。水肿期以后转为纤维化期，持续数月或数年。真皮内大量胶原沉积，使皮肤增厚，失去柔韧性，并使皮肤附件功能失常：出汗减少，体毛生长停止；至本病晚期，发生萎缩和持续性挛缩（彩页2图281-3B）。弥漫性硬皮病患者，面容呆板如戴面具，口变小，口周皮肤出现纵行沟纹（彩页2图281-4）。及至牙龈萎缩，面部皮肤拉紧，牙似更为突出。指、腕、肘屈曲挛缩似为真皮硬化和下方组织萎缩所致。皮肤溃疡是晚期并发症。皮肤纤维性反应期间，可出现色素脱失和沉着（“椒盐征”，“salt-and-pepper” appearance），并伴有皮肤纤维性反应，特别是面、臂和躯体等处。皮肤普遍变黑亦甚常见。

水肿期虽有急性炎症表现，但皮质激素并无功效。弥漫性硬皮病早期活动期，瘙痒可能是最为令人困扰的症状。为此常用抗组胺药、镇痛剂或环类抗抑郁剂，收效都不甚满意。数周至数月后，可因胶原沉积过多而使皮肤不断增厚。皮肤表面天然油脂的丧失，可致瘙痒和因搔抓所致皮肤损伤屡见不鲜。还可发生溃疡和继发组织感染。治疗最好是局部应用润滑剂（emollient），定时以肥皂和水清洗，创伤性皮肤溃疡处可局部应用抗生素。有些病人踝部发生缺血性溃疡。

以红斑出现的皮肤毛细血管扩张，压之褪色，为毛细血管功能失常的表现。CREST综合征时，面、指、掌和黏膜毛细血管扩张突出（彩页2图281-5），可能类似 Osler-Weber-Rendu 综合征（遗传出血性毛细血管扩张）。皮肤表面置油镜头油（immersion oil）后，可由镜检法见到甲皱襞毛细血管改变：硬皮病早期为毛细血管增大，后期则变细而不规则。

胃肠

几乎所有硬皮病患者都会发生胃肠病症候，如由

于面肌顺应性减低所致咀嚼困难,口开大程度减低,黏膜干燥等。牙齿卫生状况不良,可能是由于日常洁牙工作操持困难。咽上部功能一般正常,但由食管病所致咽下困难,有时像是神经肌肉病。约90%病例以后会有食管病症状。烧心、反流和对固体食物的吞咽比对流体困难,是由于平滑肌失去正常功能和食管下2/3蠕动失常。如不治疗,可因胃肠反流引起食管炎、出血和食管狭窄,形成Barrett食管。但症状轻重不一定能准确反映食管病的轻重。

咽钡和食管电影造影(cine-esophagograms)检查食管狭窄皆极敏感。但如症状发生原因未详,可能仍须由食管测压法(esophageal manometry)直接检测食管运动情况。排除Barrett食管,可能以直接内镜检查为宜。多数病人都能受惠于严峻的抗反流处置。为此必须对病人加强常规非药物性抗反流措施的宣传教育。患者常能在少食多餐上做得很好。硬皮病患者以H_2-阻滞剂抑制胃酸治疗食管炎,则常令人失望。但质子泵抑制剂①如奥美拉唑(omeprazole)和兰索拉唑(lansoprazole)可能收效极佳,但须长期应用。如有咽下困难或内镜发现食管炎,除制酸药外,尚须佐以促动药。美他普胺(metaclopramide)和西沙必利(cisapride)对早期病变较为有效,但较晚期和晚期食管功能失常恐难受益。

胃排空迟延常引起早饱、厌食和胀气。有时可因胃微血管扩张而使黏膜在内镜检查时出现"西瓜胃"(watermelon stomach)样改变。这些异常血管出血,可能须作激光治疗。

腹胀、腹泻或便秘,是大、小肠运动失常时的常见症状。由于肠蠕动迟缓、乏力,故细菌增生引起严重腹泻,并有吸收不良、软弱和进行性体重减轻。处理为服用环类抗生素和促动药。反复发生假梗阻,也是硬皮病患者最严重的肠病之一,有时可能误作外科急症。假梗阻是肠肌严重缺失和肠壁纤维化造成局部运动障碍而发生的症状。肠硬皮病有时并发的肠气囊肿病(pneumatosis cystoides intestinalis)则是由于气体逸入病变的肠壁,潜行至肠系膜或腹腔,很像肠穿孔。作为硬皮病特异性病征的无症状性大口憩室,也是肠壁纤维化和萎缩引起的。肠扭转、狭窄和穿孔,是肠受累严重时的罕见并发症。大便失禁可能为直肠上、下括约肌纤维化所致。严重硬皮病相关肠病内科治疗未能收效时,可能须作全胃肠外营养(静脉营养)(total parenteral nutrition)。

肺

肺病已成为硬皮病时最难处理的终器症候之一,发病率甚高,现已成为此病患者的主要死亡原因。硬皮病时的肺损伤,是由于硬皮病所致两种病变之一造成的:(1)纤维性肺泡炎(fibrosing alveolitis)(引起限制性肺病);(2)中、小肺血管的闭塞性血管病(有时伴有肺动脉高压)。多数病例都在一定程度上存在这两种情况:间质纤维化和肺血管病。但间质性肺疾病更多见于弥漫性硬皮病,而孤立性肺动脉高压则与限制型硬皮病关系较为密切。硬皮病时很少发生阻塞性气道病和胸膜反应。自发性气胸、成人呼吸窘迫综合征和肺出血皆罕有报道。

硬皮病性肺病最常见的症状是呼吸困难而无胸痛。干咳是晚期症候。活动性纤维性肺泡炎可无症状,胸片亦难窥悉。肺功能试验虽是检测早期肺功能改变的最敏感方法,但在活动性病变早期也可能是正常的。最终60%以上病例都能发现肺功能失常。早期最常见的改变是孤立性扩散量和肺容量减低。主要困难是准确测定肺泡炎活动程度。为此可做系列肺功能检查,高分辨度CT,或支气管肺泡灌洗液(BAL)细胞计数和分类。BAL分析中性或嗜酸性粒细胞百分数增多(>3%),肺功能常在以后数月中走低,而BAL检查正常的病人,一般不致出现这种进行性恶化。如有肺泡炎,须用免疫抑制药物(环磷酰胺和皮质激素)。非对照研究提示每日口服环磷酰胺(2 mg/kg),可使肺泡炎减少,防止硬皮病时进行性肺病的发生。未治肺泡炎的结局是肺纤维化,严重限制性通气缺陷和无效气体交换。进行性限制性肺病约见于20%~30%病例,弥漫性硬皮病患者、黑人和有抗拓扑异构酶抗体(Scl-70抗体)的病人,更易发生。

严重孤立性肺动脉高压(PHTN)(即肺动脉高压而无间质性肺疾病)约见于10% CREST综合征病人,但弥漫性硬皮病时罕见。轻至中度PHTN在硬皮病时的天然历程,尚未尽悉,有些病人迅速发展至危及生命,一般都是局限性皮肤病变的患者。但在PHTN发展到晚期以前,床边检查是很难发现的。超声心动

①原文为 protein-pump inhibitors,当误。

——译者

图是早期发现轻至中度PHTN的敏感而实用方法。据691例硬皮病患者超声心动检查统计,共发现轻度PHTN 15.3%,中度PHTN(平均肺动脉压46~55 mmHg)6.9%,重度PHTN(>55 mmHg)11.1%。轻度PHTN如无右心衰竭症候,一般不予治疗,但适选病例也可以新的口服肺扩血管剂早期治疗。中至重度PHTN临床情况符合纽约心脏协会Ⅱ~Ⅳ级的病例,应作更为严峻的治疗。右心插管可以确诊,同时测定肺血流动力学情况,有时须作扩血管激发(如腺苷、一氧化氮或依前列醇)。经此激发出现肺血管阻力或肺动脉压减低的病人,适合钙通道阻滞剂口服治疗。但剂量须用到能耐受的最大量。扩血管激发无反应的病人,应由中心静脉管道持续输注前列环素如依前列醇、伊洛前列素(iloprost)或由皮下发送前列腺素 E_1,或口服内皮缩血管肽受体抑制剂波生坦(bosentan)。[●,●]前列腺素气化吸入(如伊洛前列素)也在研究中。严重PHTN病人无论有无纤维化,预后皆差。已有严重肺纤维化的PHTN病人,任何扩血管疗法皆难收效。进行性、孤立性、严重肺动脉高压病人,可能需作肺移植。

心脏

硬皮病时的心血管病症状皆非特异性,常以劳力性气短和充血性心力衰竭出现。虽然心脏受累症状常常要到本病较后期才会被人发现,但非介入性客观检查仍能在本病早期发现心脏受累。如无症状性心包积液及临床静寂无闻的心律失常,都是可能发现的,特别是在弥漫性硬皮病时。约10%病人有心包病症状,而能由超声或尸检发现的心包病患者,则达40%~60%。急性心包炎常以胸痛、发热和呼吸困难出现。心包压塞(tamponade)罕见。虽然心包病亦可无症状,但大量心包积液总体来说预后不良。

心肌纤维化(myocardial fibrosis)能引起心肌病和心衰。纤维化斑片性分布于左右心收缩带坏死区。在寒冷诱导Raynaud现象发作期间,已发现冠状动脉痉挛,提示心肌纤维化与冠状循环的可逆性血管痉挛及缺血-再灌注性损伤反复发作有关。超声心动图显示约50%~70%病人有心肌病,但多数病例要到晚期才有临床症候发生。与弥漫性多肌炎相关的心肌炎,亦可使硬皮病患者的心功能受到影响。

心肌纤维化能引起传导缺陷和心律失常。从心电图异常检出率看来,估计约50%硬皮病患者会发生某种传导缺陷或心律失常,但大多都无症状。与硬皮病相关的晕厥,无论对晚期肺动脉高压还是重要心律失常,都是不祥症状。但瓣膜性心脏病和冠状动脉病不是硬皮病的组成部分,因此如有典型心绞痛,应想到冠状动脉硬化或为其他病因所致。非典型胸痛一般是由于肌肉骨骼性病变、食管反流或肺动脉高压类似心脏病所致。

肾

血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂问世前,高血压性肾危象曾是硬皮病患者的主要致死病因。现在死于硬皮病性肾危象及末期肾病的已很少见。但无肾功能改变和肾小球病症候的轻度蛋白尿和镜下血尿,仍不失为肾脏受累的最常见表现。约10%弥漫性硬皮病患者发生类似恶性高血压的肾危象,可因微血管病、血管痉挛和组织缺血而迅速发展为肾衰竭。硬皮病性肾危象时,还可发生微血管病性溶血性贫血(microangiopathic hemolytic anemia)、血小板减少和肾功能迅速丧失。研究证明肾素水平增高与血管痉挛及固有的血管病有关。尿液镜检所见和血清肾素基础水平,都不是肾危象的预测因素。但新发贫血或血小板减少,无论是否伴有高血压,应促使医生警惕硬皮病性肾病的发生。应用皮质激素以及可使肾血流受到影响的情况(如脱水),是可能诱发肾危象的。硬皮病患者如有高血压(≥140/90 mmHg),都应认真检查,因为正确处理是可能恢复的。实际上,血清肌酐水平>3.0 mg/dL,即可提示预后不良。治疗成功的关键是早期发现,迅速处置。但是即使血压受控,有些病人仍将发生进行性肾衰竭。不过已发展至肾衰竭并以此接受透析的病人,经过数月治疗,肾功能仍能恢复。硬皮病患者肾移植亦已获得成功。

肌肉骨骼

硬皮病患者几乎都会累及肌肉骨骼,并常以此为其始发症状。最常见的是疼痛、僵硬和类似流感综合

征的广泛性肌肉不适。疼痛以关节周围为重,包括指、腕、肘、膝、踝等处,但滑膜发炎症候却不多见。手、臂、腿肌软弱可能只是隐约感到,也可能甚为显著。体检时腕、膝或踝部可能触及或听到粗糙的摩擦音。这些"肌腱摩擦音"(tendon friction rubs)是组织中纤维蛋白沉积和纤维化造成的。此征只见于弥漫性硬皮病,因此也是提示总体预后不良的线索。硬皮病时的肌肉骨骼症状,抗炎药物治疗常无效验。

硬皮病时的肌病可能是多因素造成的。软弱常为皮肤纤维性改变失去柔韧性和缺乏正常运动导致肌肉萎缩引起的,也可能是硬皮病性肠病致有营养不良。此外,硬皮病时的肌软弱也可能是肌病的直接影响。弥漫性硬皮病时,皮肤纤维化能侵入横纹肌,造成肌肉萎缩和临床软弱。约 5% ~10% 硬皮病患者的炎症性肌病,病程经过与多肌炎和其他类型特发性炎症性肌病相同。

其他

25% 病人发生眼干燥症(干性角膜结膜炎,keratoconjunctivitis sicca)和黏膜干燥(口腔干燥,xerostomia)。唇活检(minor lip biopsy)能发现纤维化和 Sjögren 综合征时的典型淋巴细胞浸润。但硬皮病通常不致累及中枢神经系统。一侧或双侧三叉神经痛则有报道。弥漫性硬皮病时可能伴有腕管综合征,其他类型有神经病则不常见。CREST 综合征时,有自身免疫肝炎和胆汁性肝硬化报道。硬皮病时甲状腺功能失常常见(约 20%),特别是局限型硬皮病时,与甲状腺组织纤维化有关。末梢血管病可能引起腕骨的缺血性坏死(avascular necrosis)。部分硬皮病患者中,有类似风湿性关节炎的多关节炎症候。多数资料都提示硬皮病患者生育能力是正常的,但妊娠期间发生高血压、硬皮病性肾危象和流产的风险增加。

硬皮病的**社会心理**方面问题极为重要,但却常被忽视。硬皮病毁人容貌,从这点来说,几乎能影响病人生活的各个方面。本病的慢性过程和面临的死亡威胁,对病人也是巨大的精神压力。有证据提示:硬皮病患者的精神抑郁,与病人性格和社会关怀的关系,实比病情轻重更大。性功能常受影响,特别是弥漫性硬皮病时。男性硬皮病患者常有阳痿,可能是神经血管病的影响。

诊断和鉴别诊断

硬皮病的早期症状、原因不明性疲惫感、关节痛、肌痛和新发 Raynaud 现象,都是非特异性的,类似其他风湿症如系统性红斑狼疮、多肌炎、类风湿性关节炎、Sjögren 综合征等。无论就诊时作何考虑,有些病人最终是诊断为硬皮病的。按这些病人的情况,最好是列为有硬皮病症候的"未归类结缔组织病"。及至出现严重 Raynaud 现象,而有指(趾)溃疡、甲皱襞毛细血管改变、胃肠症状(如食管反流)和皮肤改变,即可将硬皮病与其他风湿病区分开来。

很多病变都可类似硬皮病。**硬肿病**(scleredema)的特征是皮肤增厚、硬结,始于躯干,特别是上背和肩部,并向臂、腿和面部蔓延。硬肿病可能是感染后发生的暂时现象,也可能是与胰岛素依赖性糖尿病有关的持续更久的病变。嗜酸性粒细胞性筋膜炎(eosinophilic fasciitis)亦称 Shulman 综合征,亦可类似硬皮病。但此症更多见于男子,表现为臂、腿和躯干的进行性僵硬。筋膜内炎症和纤维化,造成皮肤缩皱(图 281-6)和深静脉条索性改变("沟征",groove sign)。由于炎症性病变发生在皮肤组织深部,故嗜酸性粒细胞性筋膜炎时,皮肤很易捏起,不同于硬皮病时的皮肤。**硬化性黏液水肿**(scleromyxedema)(丘疹性黏蛋白病,papular mucinosis)也酷似硬皮病的皮肤症候(彩页 2 图 281-7)。患者年龄常在 30 ~70 岁,有相关异常蛋白血症(parapreteinemia),由带 λ 轻链的 IgG 亚型构成。还有很多病变,也有硬皮病样皮肤改变报道,这些改变如类癌综合征、慢性移植物抗宿主病,迟发性皮肤卟啉病、POEMS 综合征(P = 多神经病〈polyneuropathy〉、O = 脏器增大〈organomegaly〉、E = 内分泌病〈endocrinopathy〉、M = 单克隆丙球病〈monoclonal gammopathy〉、S = 硬皮病样皮肤改变〈scleroderma-like skin changes〉)、接触博来霉素(bleomycin)、Werner 综合征、苯丙酮尿症(phenylketonuria)等。嗜酸性粒细胞增多性肌痛综合征和毒油综合征(toxic oil syndrome)则是毒素引起的具有硬皮病样症候的病变。

治疗

尚无安全有效的药物或疗法,能改变硬皮病的内在病变过程。应在炎症性病变早期,尚未构成不可逆性硬化时进行治疗。硬皮病的天然过程差异至大,最有效的治疗应着眼于特定脏器。治疗对策包括抗炎药、抗纤维化药、免疫抑制剂、血管药物和一些作用机制尚未尽悉的药物。

应用最多的是D-青霉胺(D-penicillamin),估计是起抗纤维化和免疫抑制作用。但近来对D-青霉胺的对照试验发现剂量大小无何差异,提示D-青霉胺并非有效治疗。[3]小剂量氨甲蝶呤(methotrexate)每周1次,广泛用于很多炎症性病变,硬皮病亦在其中。本品虽能控制肌炎和关节炎,但并无证据表明它能防止或矫治皮肤及其他脏器纤维化。[4]另如秋水仙碱、对氨苯甲酸钾、干扰素、抗胸腺细胞球蛋白、环孢菌素、藤霉素(tacrolimus)(FK-506)、二甲亚砜(dimethyl sulfoxide)和皮质激素等,也都报告对硬皮病有效,但究其实,并无从中受惠的确切证据,或因对照试验的否定而使原有热忱不复存在。目前尚在研究中的治疗方法有免疫抑制疗法(如环磷酰胺)、口服耐受疗法、沙利度胺(thalidomide)、松弛素(relaxin)、自体骨髓移植、TGF-β 拮抗剂、卤夫酮(halofuginone)、内皮缩血管肽-1受体阻滞、长期前列腺素输注等。正在研究的疗法层出不穷,亦足说明尚无一种疗法是令人满意的。缓解病情的治疗,最好是在专业医院和科研项目中实施。

预后

弥漫性硬皮病的预后可能已有改善,5年存活率估计已从60% ~70%提高到80%以上,10年存活率也由40% ~50%增至60%。局限性硬皮病患者通常仍能享有正常天年,除非已有严重肺动脉高压存在。起病年龄较迟、弥漫型皮肤病、有肌腱摩擦音和抗拓扑异构酶者,预后较差。

今后展望

目前研究主要致力于寻求能更好地反映硬皮病活动度的临床和生物学标志,因为早期发现活动性病变,就能以新治疗药防止病情的发展,这些药物如免疫抑制剂,血管活性药物(如前列腺素类),生物制品(如针对TGF-β的单克隆自体抗体)等。继续深入研究引起硬皮病的生物学过程,将使成纤维细胞、免疫系统和血管在本病中的作用,得到进一步阐明。

A 级论证文献

1. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of a dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: A randomized placebo-controlled study. Lancet, 2001, 358: 1119 - 1123.
内皮缩血管肽受体双重拮抗剂波生坦治疗肺动脉高压的安慰剂对照随机试验报告。
2. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease: A randomized controlled trial. Ann Intern Med, 2000, 132: 425 - 434.
持续静脉注射依前列醇治疗各种程度硬皮病性肺动脉高压的随机对照试验报告。
3. Clements PJ, Furst DE, Wong WK, et al. High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis: Analysis of a two-year double-blind, randomized, controlled clinical trial. Arthritis Rheum, 1999, 42: 1194 - 1203.
大剂量D-青霉胺治疗早期系统性硬皮病与小剂量治疗的2年双盲随机对照临床试验的分析报告。
4. Pope JE, Bellamy N, Scibold JR, et al. A randomized controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. Arthritis Rheum, 2001, 44: 1351 - 1356.

氨甲蝶呤治疗早期弥漫性硬皮病与安慰剂比较的随机对照试验报告。

推荐阅读

Benrud-Larson LM, Haythornthwaite JA, Heinberg LJ, et al. The impact of pain and symptoms of depression in scleroderma. Pain, 2002, 3:267 – 275.

疼痛和抑郁是硬皮病常见症状,可使病情加剧,应引起社会关注。

Geirsson AJ, Wollheim FA, Akesson A. Disease severity of 100 patients with systemic sclerosis over a period of 14 years: Using a modified Medsger scale. Ann Rheum Dis, 2001, 12:1117 – 1122.

以修订 Medsger 法对 100 例系统性硬化病人的病情轻重所作 14 年随访,证明脏器病变一般于确诊后 5 年内出现,此后趋于稳定,也是提示皮肤受累后预后不佳的表现。

Steen VD, Medsger JA Jr. Improvement in skin thickening in systemic sclerosis associated with improved survival. Arthritis Rheum, 2001, 12:2828 – 2835.

作者等收治的系统性硬化,约 2/3 病例皮肤增厚情况改善,预后也较好,存活时间更长。

Sule SD, Wigley FM. Treatment of scleroderma: An update. Expert Opin Investig Drugs, 2003, 12:471 – 482.

硬皮病治疗的进展,包括各种实验性疗法。

Wigley FM. Clinical practice: Raynaud's phenomenon. N Engl J Med, 2002, 347:1001 – 1008.

本文结合病例,讨论 Raynaud 现象的临床实践问题。

(王贤才,郭果甫 译;曾汉英,刘 星,吕媛媛 校)

第282章
SJÖGREN 综合征

Stanley Naguwa
M. Eric Gershwin

Sjögren 综合征(SS)是自身免疫病,特征为免疫介导性外分泌腺破坏(特别是涎腺和泪腺),以后发生角膜结膜炎(keratoconjunctivitis)和口腔干燥(xerostomia)。这些临床特征都是外分泌腺功能失常引起的。SS已有原发和继发性报道。原发性SS是在无结缔组织病时发生的,继发性SS以系统性结缔组织病时最为常见,特别是类风湿性关节炎时,另亦见于系统性硬化、系统性红斑狼疮和多肌炎时。

流行病学

SS是1933年被确定和报道的。多年来SS一直被认为是较为罕见的,主要是老年妇女的疾病,常与类风湿性关节炎有关。以后采用规范化标准,发现SS可能累及0.5~2%妇女。不过SS是随年龄增长而增多的,儿童几无此症。60岁以上妇女中,近2%有原发性SS特征,特别是眼和口腔干燥。其他外分泌腺也会受累,如以后出现的胰功能失常,阴道干燥,干咳等。约10~25%系统性红斑狼疮(SLE)和30%~50%类风湿性关节炎(RA)病人发生SS。

诊断标准

SS的诊断标准还在发展中,现在是采用欧洲的修订分类方案(表282-1)。如果病人的情况复杂,这些标准条件就不适用,如原有淋巴瘤,获得性免疫缺陷综合征,涎腺病,鉴别诊断时常须考虑的疾病等。移植物抗宿主病和弥漫性浸润性淋巴细胞增多综合征时有一种Sjögren样病变。移植物抗宿主病(graft-versus-host disease)临床一目了然,淋巴细胞增多综

表282-1

SJÖGREN 综合征分类条件

Ⅰ. **眼症状**:至少对以下3个问题之一回答阳性:
1. 每天困于持续性、日常性干眼症状已历3月以上
2. 眼内反复有沙砾感
3. 每日使用泪液代用品3次以上

Ⅱ. **口腔症状**:至少对以下3个问题之一回答阳性:
1. 每天感到口干已有3月以上
2. 是否有过复发性或持续性涎腺肿大(成人)
3. 吃干燥食品时是否要经常饮水或汤

Ⅲ. **眼征**:眼受累的客观证据,指以下2条中至少1条为阳性:
1. Schirmer 试验(5分钟≤5 mm)*
2. 玫瑰红评分(var Bujsterveld 评分法≥4)

Ⅳ. **组织病理学**:小涎腺活检病灶评分≥1(病灶指单核细胞集结至少50个的灶区;病灶评分指4 mm^2 腺组织内灶区数)

Ⅴ. **涎腺受累**:涎腺受累的客观证据指以下3项诊断试验中至少一项阳性:
1. 涎腺闪烁造影
2. 腮腺造影
3. 非激发性涎液流量(15分钟≤1.5 mL)*

Ⅵ. **自体抗体**:血清中有以下自体抗体:
1. 作用于Ro(SS-A)或La(SS-B)抗原,或二者都有

分类原则:无任何潜在相关病变的患者,如有以上6条中任何4条,即为原发性Sjögren综合征。可能有相关病变(如另一结缔组织病)的患者,Ⅰ或Ⅱ条加Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ中任何2条,为继发性Sjögren综合征

排除条件:已有淋巴瘤,AIDS,结节病,移植物抗宿主病或涎腺病。服用抗抑郁剂和降压药,神经安定药,副交感神经阻滞剂

*已知60岁以上正常老人此试验可能阳性,故不可用于老人Sjögren综合征诊断。

由 Vitali C, Bombardier S, Moutsopoulos HM, *et al*(The European Study Group on Diagnostic Criteria for Sjögren's syndrome): in a series of clinically defined case: Results of a prospective multicenter study. Ann Rheum Dis, 1996, 55: 116

表 282-2

外分泌腺功能失常继发 SJÖGREN 综合征的症状

眼(眼干燥症)	**鼻,咽喉**
烧灼感	咽下困难(特别是干燥食品)
视力模糊	鼻出血或鼻腔干燥
异物感	声音嘶哑
光敏性	
口腔(口腔干燥症)	**心肺**
烧灼感(特别是非典型性口疮)	气管支气管炎(包括干咳)
咀嚼困难	**生殖泌尿系**
发音困难	性交困难
不能吐唾沫	尿痛尿难
龋齿增多	阴道干燥
夜间因渴惊醒而要喝水	**皮肤**
吃辛辣和盐腌食品(如芥末)时疼痛	皮肤干燥
涎腺炎	

合征(diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome)男性多,没有 SS 的独特自体抗体方面改变。分类标准有助于 SS 与药物所致干燥综合征(sicca syndrome)的鉴别。如舌活检阳性,或有自体抗体检出,提示系统性自身免疫病。有其他几种自身免疫病时 SS 较为常见,包括 Hashimoto 甲状腺炎,原发性胆汁性肝硬化,慢性活动性肝炎,腹型口炎性腹泻(celiac sprue),重症肌无力,恶性贫血等。

临床表现

SS 在年届 30 ~ 50 岁妇女中,以眼干燥症(xerophthalmia)和口腔干燥出现的最为常见。口腔干燥可致咽下困难,复杂性牙感染,吃盐腌及辛辣食品时疼痛,甚至说话都有困难。很多病人由于鼻咽通道上液体分泌障碍而发生口疮(oral thrush)。眼干可致刺痒,有沙砾感(grittiness),对刺激物如烟雾更为敏感。其他上或下呼吸道症状也是干燥引起的,如干咳和偶见的气管支气管炎等。

SS 典型表现是无痛性涎腺肿大,常由一侧开始。肿大可极显著,也可能是周期性的,但伴有类风湿性关节炎的病人一般无此症候。症状发生隐匿,往往历时多年而未被考虑到,因为常会把干燥症状归咎于药物(如抗组胺药,抗抑郁剂等),环境干燥,或为老衰所致。SS 的神经症候如末梢和脑神经病,多发性硬化样中枢神经系统病等。皮肤症候如紫癜(可能触及),丘疹,荨麻疹性损害等。或为环状损害。检查时常能见到干燥病征。非侵蚀性关节炎,多关节痛,Raynaud 现象等,也都是 SS 的典型表现。除气管支气管炎外,SS 时的肺受累可能有支气管扩张,间质性肺炎,纤维化等。抽烟是 SS 病人发生肺病的另一重大危险因素。肾受累如间质性肾炎,肾小管性酸中毒,低渗尿(hyposthenuria)等。自身免疫性肝病和胰

表 282-3

原发性 SJÖGREN 综合征的腺外症候

体质性症状
疲劳
低烧
皮肤和血管
小血管炎
Raynaud 现象
与亚急性皮肤系统性红斑狼疮相似的光敏反应
干燥症
上、下气道
化脓性涎腺炎或腮腺炎
间质性肺炎或纤维化
慢性支气管炎
支气管扩张
闭塞性细支气管炎及机化性肺炎(BOOP)
假淋巴瘤及肺内小结
慢性阻塞性肺病
肌肉和骨骼
多关节痛,多关节炎
肌病或多肌炎
肾
Ⅰ型肾小管性酸中毒
小管间质性肾炎
低渗尿
神经系统
末梢运动感觉神经病
MS 样局灶性损害
短暂缺血性发作,包括 CVA
认知功能障碍
脊髓功能障碍,包括横贯性脊髓炎
胃肠
肝大
原发性胆汁性肝硬化
内分泌
Hashimoto 甲状腺炎并可能有甲状腺功能减退
其他由自身免疫内分泌病所致内分泌功能失常
肿瘤
淋巴结病或假淋巴瘤或淋巴瘤

CVA = 脑血管意外;MS = 多发性硬化。

腺炎亦偶见。

SS的典型外分泌症状见表282-2,虽然从理论上说,SS可以累及所有主要脏器系统(表282-3)。起病时可能只有腺外症状,特别是一种类风湿因子阳性的非侵蚀性关节炎。此外,由于炎症性病变和促炎性细胞因子释出的影响,还可伴有疲劳和低烧。B细胞性淋巴瘤作为SS的继发病变,也有报道。研究报道中,SS时淋巴瘤发生率不尽相同,可能与当地转诊情况有关(选择偏误),大约见于5%SS病例。

实验室检查

诊断SS的最常用检测项目是Schirmer试验,即在不用麻醉性眼药水的情况下,把规范的泪液试条置于眼球和外下睑之间,测定试条湿润情况。涎腺分泌和唇部涎腺活检也常用于诊断。SS病人有均匀(同质性)或斑点状抗核抗体(频率80%~90%),Ro(SSA)(频率60%~75%),La(SSB)抗体(频率40%),类风湿因子抗体(频率70%~90%),混合性冷球蛋白及类风湿因子活力(Ⅱ型)(<5%),以及着丝粒抗体(<5%)等。混合性冷球蛋白血症(mixed cryoglobulinemia)提示丙型肝炎感染,这些复合体中,含有类风湿因子、丙肝抗原和补体等物。线粒体抗体亦有报道,但确能检出此物的,只限同时伴有原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis)的病人。

SS病人表现为B细胞的多克隆性高度活化。还已报道过另几种自体抗体,检出频度不一,包括针对碳酸酐酶(carbonic anhydrase)、α-胞衬蛋白(胞影蛋白)(α-fodrin)、蛋白体亚单位(proteosomal subunits)和毒蕈碱性M3受体(muscarinic M3 receptor)等抗体,后者见于涎腺,涎腺功能失常可能以此。BAFF(调节B细胞增生的肿瘤坏死因子〈TNF〉-α超族中的一员)转基因小鼠有一种SS样病变。包括自身免疫溶血性贫血、白细胞减少和血小板减少等形式的贫血,最常见于慢性病患者,但也都可见于SS病人。

SS时的免疫系统严重功能异常包括淋巴结病,假淋巴瘤,淋巴瘤等。从类风湿因子阳性多克隆丙球病转化为类风湿因子阴性寡(单)克隆性丙球病,是病变从良性向恶性的演变。如有VκⅢb相关性和G-6(VH1相关性)的独特型存在,转化过程还会加强。组织学上淋巴细胞高度浸润包括外分泌腺中有生发中心出现,大量浸润的淋巴细胞主要是$CD4^+$T细胞,TCRαβ CD45 RO细胞。此外,炎症反应程度似与Th1反应相关,干扰素-γ、白介素-2和白介素-10生成突出。严重组织学改变的出现,可能是淋巴瘤的先兆。单核细胞向外分泌腺迁徙,是由趋化因子(chemokines)及其相关受体特别是MIP-1和RANTES推动的。

病因

有些观察资料提示反转录病毒感染可能是SS病因或调节中的主要因素。但反转录病毒感染与SS间并无确切的因果关系。还有多种其他病毒也与SS有关,包括EB病毒等。但是SS的确有强烈的免疫遗传基础,也是最早发现的与特定主要组织相容性复合体基因相关的自身免疫性疾病中的一种。还已报道几种遗传性等位基因,在SS病人中更为常见,特别是HLA Ⅱ类抗原。像其他自身免疫病一样,与特定HLA基因的相关性也因个体种族背景而异。如原发性胆汁性肝硬化病人中,HLA DRB1*15-DRB1*0301(白人)频率较高(17.8%对3.5%),这是与DQB1(0201),DPB1*0201和TAP1(0101),TAP2(0101)及TNF-α2的连锁不平衡(linkage disequilibrium)。发生机制不详;准确标定Ⅱ类基因,特别是DQB1第一高变区的基因,尚需更多研究。

SS抗Ro和抗La抗体的意义还是臆测性的。患者涎腺中已发现有这些抗体沉积。Ro蛋白与凋亡细胞同在,可能成为免疫靶,或起初级免疫原作用。虽然如此,血清中Ro和La抗体水平并不与病变活动度相关。抗Ro抗体的致病作用已有报道,因为妊娠时的被动转移,可使新生儿发生先天性心脏传导阻滞。对有抗Ro抗体和心脏传导阻滞的孕妇,为胎儿计,以地塞米松治疗比泼尼松好,因为前者能迅速通过胎盘。

治疗

治疗SS主要是以人工代用品代替功能失常的外分泌腺分泌物(如人造泪液,人造涎液,增加口腔液体,眼润滑剂,阴道润滑剂等),以减轻病人的不适。眼激素则不宜推荐,因可能导致严重继发感染。护目镜和泪点封闭亦可减慢泪液的丧失。口服毛果芸香碱(pilocarpine)和西非梅林(cevimeline)能刺激尚有功能的外分腺分泌,改善症状,但收效如何,个体差异

很大。发生鹅口疮(thrush)应即治疗,因为它会使口腔症状加剧,制真菌素(nystatin)一般有效。此外,定期检查牙齿,注意口腔卫生,是减少口腔保健问题(如与口腔干燥有关的龋齿和牙周病)的重要环节。小规模随机试验证明 TNF-α 抑制剂治疗有效,口干症状改善达 24 周,❶但尚需更大规模研究,才能对此疗法作出充分评估。

SS 的腺外症候,也是对症疗法目标。治疗关节炎,可用非类固醇抗炎药,泼尼松,羟氯喹,氨甲蝶呤,TNF-α 抑制剂等。体质性症状可用羟氯喹和泼尼松。脏器系统的炎症性病变,可分别以泼尼松、氨甲蝶呤、硫唑嘌呤或 TNF-α 抑制剂治疗。还要注意监护感染性并发症和肿瘤,因为二者在 SS 病人中发生风险都增高。有人主张静脉注射免疫球蛋白,治疗 SS,但此举尚无证据支持。SS 病人的死亡率,估计约为对照群体的 2.7 倍。

今后展望

虽然在 SS 的效应机制上已有相当了解,但对其诱导机制却所知甚少,这就不无嘲讽意味。今后治疗

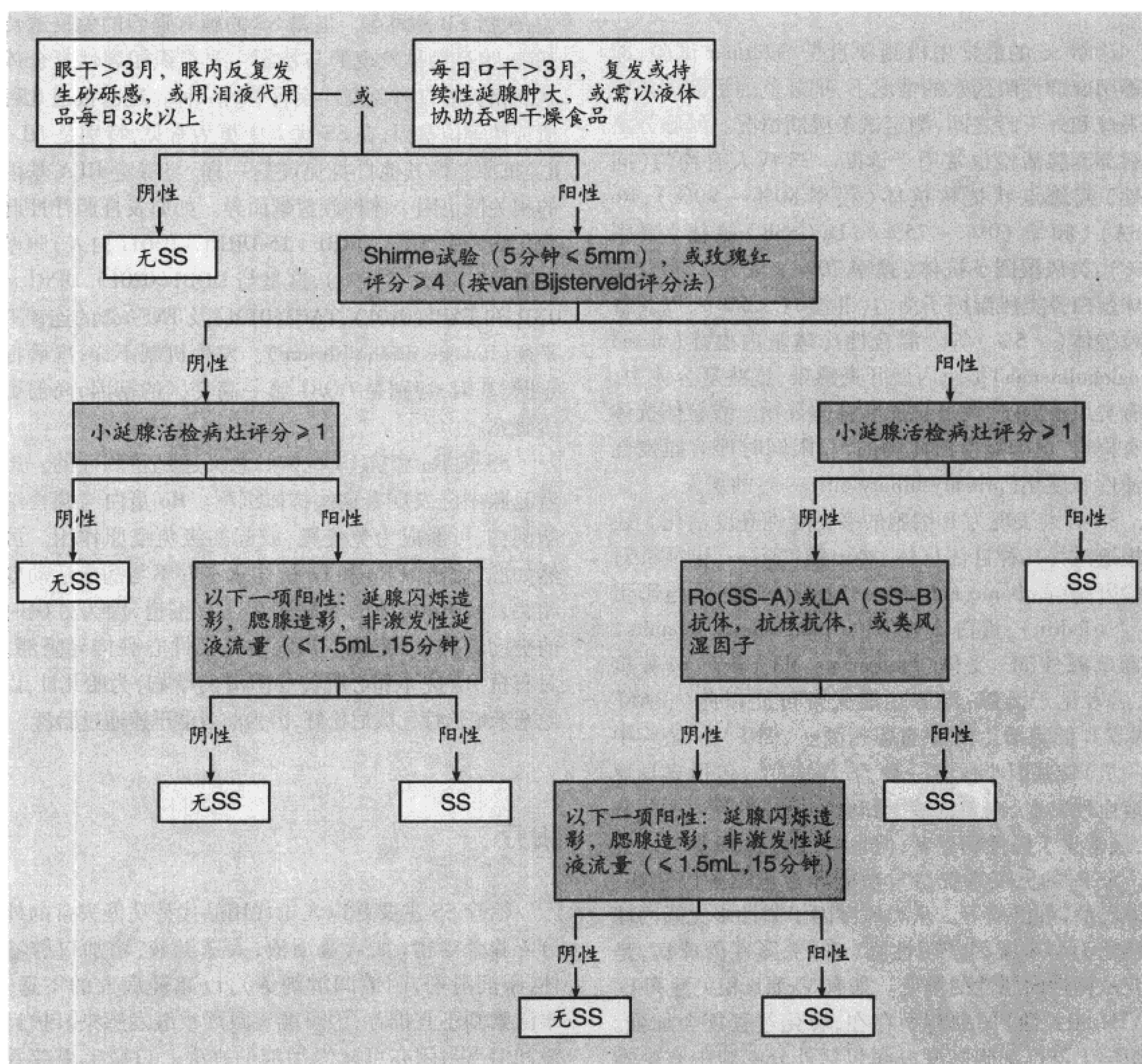


图 282-1 Sjögren 综合征诊断步骤。(由 Tzoufas AG, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome. In Klippel JH, Dieppe PA 〈eds〉. Rheumatology. 2nd ed. London: Mosby, 1998, 惠允引用。)

可能会把重点放在切断炎症通路上,而不是追索此病是如何开始的。如果发生自身免疫病的潜伏期长达数年,则要确定病原因素将是极为困难的。今后的研究将集中在特定细胞因子、趋化因子及其相关受体的互动上,以制止对外分泌腺的破坏。还有可能为抗Ro抗体所致新生儿完全性心脏传导阻滞提出更特异性疗法,但这同样要致力于切断效应器炎症通路的研究。

A级论证文献

❶Cummins MJ, Papas A, Kammer GM, et al. Treatment of primary Sjögren's syndrome with low-dose human inteferon alfa administered by the oromucosal route: Combined phase Ⅲ results. Arthritis Rheum, 2003, 49:585 - 593.
通过口腔黏膜应用小剂量人干扰素α治疗原发性Sjögren综合征的联合Ⅲ期结果。

推荐阅读

Bowman SJ, Booth DA, Platts RG, et al, for the UK Sjögren's Interest Group, Validation of the Sicca Symptoms Inventory for clinical studies of Sjögren's syndrome. J Rheumatol, 2003, 30:1259 - 1266.
为Sjögren综合征临床研究提出的症状调查表。

Fox RI. Sjögren's syndrome: Evolving therapies. Expert Opin Investig Drugs 2003;12:247 - 254.
Sjögren综合征的治疗进展综述,包括实验疗法。

Groom J, Kalled SL, Cutler AH, et al. Association of BAFF/BLys overexpression and altered B cell differentiation with Sjögren's syndrome. J Clin Invest, 2002, 109:59 - 68.
作者等报道的Sjögren综合征时BAFF/BLys过度表达与B细胞分化改变,是SS研究上的一个重大进展,可以说明SS病人何以会有高丙球血症。

Johnson R, Haga H-J, Gordon TP. Current concepts on diagnosis, autoantibodies and therapy in Sjögren's syndrome. Scad J Rheumatol, 2000, 29:341 - 348.
有关SS病人自身抗体及其在本病诊断和治疗中的应用的简要评述。

Skopouli FN, Kassan SS, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome: Causes, detection and management. J Musculoskeletal Med, 2000, 17:33.
有关SS病因、检查和治疗的简明评述。

Tapinos NI, Polihronis M, Thyphronitis G, et al. Characterization of the cysteine-rich secretory protein 3 gene as an early-transcribed gene with a putative role in the pathophysiology of Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum, 2002, 46:215 - 222.
报道鉴定到的富含半胱氨酸的分泌蛋白3基因为一早转录基因,讨论它在Sjögren综合征的病理生理中的可能作用。

(王贵才 译;王小磊,吕媛媛 校)

第 283 章
多肌炎和皮肌炎

Frederick W. Miller

定义

多肌炎(polymyositis)和皮肌炎(dermatomyositis)是获得性系统性结缔组织病中最常见的类型,特征是慢性肌肉炎症构成的临床和病理影响,病因不详,即所谓特发性炎症性肌病(idiopathic inflammatory myopathies;IIM)。其他类型的 IIM 还有包涵体肌炎(IBM)以及与癌症或其他结缔组织病(如硬皮病、系统性红斑狼疮及类风湿性关节炎等)有关,而以肌炎重合综合征(myositis overlap syndrome)出现的肌炎。IIM 亦称肌炎综合征,是综合临床、实验室和病理检查所见诊断的(表 283-1)。

流行病学

多肌炎(PM)和皮肌炎(DM)是一个多世纪前欧洲报道的罕见疾病,现知世界各地都有,发生率似在增多。估计发生率为每百万人中 5~10 例,患病率为每百万人中 50~90 例。多肌炎和皮肌炎流行高峰在儿童时期(7~15 岁)和中年期(30~50 岁),而与癌症有关的类型和 IBM 则以 50 岁后较多。但是近来的研究提示 IIM 的流行率、临床类型频率和危险因素,世界各地可能不尽相同。所有类型都以女性为多(3:1),但 IBM 例外,转以男性居多(亦约 3:1)。有些种群如非洲和西班牙血统的人,发生 IIM 风险可能高于美国白人,预后也较差。PM 和 DM 起病时间和空间集中的珍稀报道,提示环境因素的强烈影响,是否涉及某种(或某些)具体因素,则仍未详。

发病机制

提示肌炎可能有免疫因素介导的依据是:(1)炎症性病理改变;(2)常有自体抗体及其他免疫改变;(3)有些病例与系统性红斑狼疮等自身免疫病的重合现象;(4)免疫遗传因素;(5)抗炎药治疗有临床效验。虽然如此,但从定义来说,发病机制仍未明了。很多迹象提示:遗传易感者接触外界激发因素后的免

表 283-1

多肌炎和皮肌炎诊断条件*

1. 系统性(常为进行性)近端肌软弱
2. 肌电图上典型三联征:
   短程低幅多相小波
   颤动波,甚至休息时亦可见到
   形态异常的高频反复放电
3. 血清肌肉相关酶活力增高:
   肌酸激酶
   乳酸脱氢酶
   转氨酶
4. 肌活检有慢性炎症征象:
   Ⅰ、Ⅱ型肌纤维坏死
   肌纤维变性和再生,大小不一
   间质及血管周围单核细胞局灶性集中
5. 皮肌炎有典型皮疹:
   可触鳞屑性红斑性皮疹,见于掌指或指间关节,膝,肘,内踝(Gottron 丘疹)等处
   鳞屑性红斑,见于掌指或指间关节,膝,肘,内踝(Gottron 征)等处
   口周淡紫色改变(鸡血色皮疹)

确诊:多肌炎为所有前 4 条
　　皮肌炎为前 4 条中任何 3 条加皮疹
可能:多肌炎为前 4 条中任何 3 条
　　皮肌炎为前 4 条中任何 2 条加皮疹
疑似:多肌炎为前 4 条中任何 2 条
　　皮肌炎为前 4 条中任何 1 条加皮疹

* 以上诊断条件是 1975 年 Bohan 和 Peter 提出的。

疫慢性激活,在IIM发生中起关键作用。

肌肉、皮肤和其他受累组织的病理改变,以单核细胞局灶性集结为特征。浸润细胞以淋巴细胞最为常见,有时也有巨噬细胞,浆细胞,嗜碱性粒细胞和中性粒细胞。在某些类型中,可以嗜酸性粒细胞及肉芽肿为主(即嗜酸性粒细胞性肌炎和肉芽肿性肌炎)。肌细胞有坏死及变性与再生征象(彩页3图283-1)。肌细胞周围的间质区,常有结缔组织增多或纤维化。

免疫组化及其他检查提示不同类型肌炎的发病机制也不相同。如多肌炎和IBM时的病理改变提示为胞毒性T细胞介导的过程,肌内膜区(endomysial area)外观正常的肌细胞周围,有CD8$^+$T细胞浸润和入侵。但皮肌炎时浸润的主要是B细胞和CD4$^+$辅助性T细胞,见于肌束膜区(perimysial area),肌束和小血管周围。血管内皮细胞因补体沉积造成的损害和肌束周边肌纤维萎缩(即**束周萎缩**〈perifascicular atrophy〉,系此处血液供应脆弱所致),则是皮肌炎的典型改变。IBM情况又不同于多肌炎和皮肌炎,冰冻肌切片三色染色,肌细胞内可见典型淡红色包涵体和空泡,边缘是紫色颗粒。IBM的其他特征还有肌内膜纤维化,淀粉样物沉积,肌纤维直径差异明显,电镜下还能见到典型核内和胞质内丝状小管。

90%以上皮肌炎和多肌炎病人都有自体抗体检出,但在发病机制中有否和有何作用,现仍未详。最常见的是抗核抗体(ANA),另如类风湿因子,抗U_1RNP,抗La,抗Ro,抗PM/Scl,抗Ku等自体抗体,也属常见。这些抗体虽然没有一种能据以诊断皮肌炎或多肌炎,但也有助于IIM与其他型肌病的鉴别。约1/3IIM病人有具诊断意义的自体抗体,即**肌炎特异性自体抗体**(myositis-specific autoantibodies)。其中最常见的是抗合成酶(包括抗Jo-1)自体抗体。抗信号识别颗粒(SRP)自体抗体,抗Mi-2自体抗体等。这些自身抗体分别相关的临床表现,治疗效应和预后都不尽同,提示它们可能是真正不同的肌炎综合征(表283-2)。肌炎特异性自身抗体现在已有商品供应,但也不是所有病例都要作此检查。不过对诊断困惑的病例和在预后评估上,可能是大有助益的。

像其他自身免疫病一样,多肌炎和皮肌炎也是复杂病变,病因可能涉及多种遗传和环境因素的相互作用。迄今鉴定到的最强遗传危险因素是调节主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex)免疫反应的多态基因,即人类白细胞抗原(HLA)基因。

表283-2

特发性炎症性肌病的分类

分类	相关临床特征	肌炎轻重	治疗效验	预后(5年存活率)
临床分类				
多肌炎	无以下特征	不一	不一	中度(~80%)
皮肌炎	Gottron丘疹或鸡血色皮疹	轻至中	好	中度(~85%)
结缔组织肌炎	与其他结缔组织病重合	轻	佳	好(~90%)
癌相关肌炎	特发性炎症性肌病2年内诊断癌症	不一	中至不佳	不良,决定于癌(~60%)
幼年性肌炎	18岁前诊断 皮肌炎>>多肌炎 皮下钙化 胃肠血管炎	不一	中至好	好(~95%)
包涵体肌炎	老年白人起病隐匿 远端受累,萎缩,非对称性软弱	轻度但为进行性	不佳	死亡少,但有明显发病率(>85%)
血清学分类				
抗合成酶	多肌炎及皮肌炎急性起病 肺间质病,发热,运动时气短,关节炎,机械性条带,Raynaud现象	中至重	中,但可突发并渐减轻	不佳(~75%)
抗SRP(信号识别颗粒)	黑人女性急性起病 心悸,心脏病,重度软弱 无皮疹(临床多肌炎)	重	不佳	极差(~30%)
抗Mi-2	经典型皮肌炎 V形和"披巾"形皮疹,表皮改变	轻	好	好(>95%)

白人中含 A1,B8,DRB1 * 0301,DQA1 * 0501 等位基因的始祖 HLA 单体型,与各型肌炎相关性最强。其他种群如朝鲜人和中美洲人中,HLA 不是危险因素,某些编码免疫球蛋白,对感染性病原体抗体水平的基因,即 GM 和 KM 位点,是多肌炎和皮肌炎的主要遗传危险因素。其他多态基因包括调节环境因素所致细胞因子反应的肿瘤坏死因子(TNF)-α 和白介素-1受体拮抗物(IL-1Ra)基因,近来发现与儿童时期的肌炎综合征相关。激起多肌炎和皮肌炎的环境因素现仍未详,但选择性病毒和细菌感染,以及某些药物、膳食辅助物、疫苗、医疗植入物和职业性接触等,都有病例报道。

表 283-3

多肌炎和皮肌炎的肌外症候

一般
- 疲困
- 周身不适
- 体重减轻
- Raynaud 综合征

肌肉和骨骼
- 关节痛常为对称性,累及手关节
- 非侵蚀性多关节炎,常为对称性,累及手关节
- 手关节畸形性关节病
- 腕管综合征
- 骨质稀少

皮肤
- 皮肤炎典型皮疹:Gottron 丘疹,Gottron 征,鸡血色皮疹
- 其他皮疹:V 形和披巾形皮疹;线状伸侧红斑;手掌和指外侧粗糙鳞屑性红斑性裂缝(机械工手)
- 光敏性
- 甲周改变(毛细血管扩张,护皮增生等)
- 手指不规则硬斑,真皮黏蛋白聚集
- 皮下和皮内钙化,可能破溃而继发感染
- 血管炎合并梗死及指(趾)溃疡

胃肠
- 咽及环咽肌功能失常,常致发音困难
- 食管性咽下困难,偶致鼻反流及气管吸入
- 胃排空迟延及反流
- 小肠和大肠运动失常
- 吸收不良
- 血管炎及肠梗死与坏死

肺
- 呼吸肌软弱所致通气不足
- 肺不张
- 吸入性肺炎
- 间质性肺疾病
- 肺动脉高压
- 药物性肺炎
- 免疫功能障碍宿主的机遇性感染

心脏
- 心肌炎及心律失常和充血性心力衰竭
- 心肌病
- 肺心病
- 少数心包炎及心包渗漏

临床表现

肌炎可以急性、亚急性及隐匿方式出现,患者可能有过一次或多次发作,也可能是持续性的。IIM 可按临床病理及血清学表现分类,它们的临床和预后特征各不相同(表 283-2)。因此根据疾病出现方式可以想到 IIM 类型。举例说,多肌炎起病急性而严重,并有心脏受累时,以后病程经过可能极为不易,病情呈持续性,常见于有抗 SRP 自体抗体的病人。另一方面,老年男子以缓渐进行性方式起病,并有近端和远端软弱及大腿肌萎缩,可能是 IBM。

多数病例都有对称性肌软弱,患者从椅中起身和从汽车跨出都感困难,且举臂难过头,梳头困难。很多病人反映全身疲困和肌痛。皮肌炎病人面、胸、手可有不同光敏性皮疹。**Gottron 丘疹**阜起,常为鳞屑性可触损害,基底发红,位于掌指和指间关节以及肘、膝等处伸面,对皮肌炎几为特异性。皮肌炎的其他典型皮疹还有**Gottron 征**(分布与 Gottron 丘疹相似的斑疹)和上睑(有时在上睑周围)的典型淡紫色皮疹(鸡血色皮疹)。还可能在颈部出现 V 形皮疹(V 征)或为披巾样分布的皮疹(披巾征)。多肌炎和皮肌炎病人都可能在掌心和手指外侧出现粗糙的鳞屑性潮红裂隙,即所谓**机械工手**(mexhanic's hands)。个别病人虽有皮肌炎典型皮疹,但无肌肉软弱及肌酶活力增高,即所谓无 DM 肌炎(DM sine myositis);但有些人有亚临床性肌炎,可由磁共振成像(MRI)检查及肌活检证明。有些人随着时间的推移,也会出现临床肌炎。儿童皮肌炎更易发生皮下钙化和肠血管炎。

虽然医生和病人都常关注到横纹肌受累情况,但 IIM 是系统性病变,还常有肌外症候发生(表 283-3)。患者可有关节痛、关节炎、皮肤病和全身症状(疲困、消瘦、Raynaud 现象、发热等)。胃肠、肺及心脏等系统亦可受累,不仅使治疗更为复杂。对预后也有不良影响。这些肌外症候可在肌炎出现之前亦可在其出

现之后出现,而其轻重也与肌炎的轻重无关。

诊断

肌痛和软弱是常见症状。原因很多。它可能出于肌肉本身病变(肌病),配置神经病变,或为药物、毒素及感染物的影响。所有这些都要考虑到,并予排查,才能作出多肌炎或皮肌炎的诊断(表283-4)。深入了解药物和家族史,全面体检,结合肌电图(electromyography)和肌活检等所见,多数病例的肌软弱病因都能明确。考虑到IIM的肌肉病理改变常为局限而非广泛分布的,肌肉MRI可能有助于确定炎症的存在,提高肌活检的收效。

群体研究证实:多肌炎和皮肌炎病人患各种癌症的相对风险增加2~3倍,与群体中分布情况大致相等,皮肌炎在起病2年内发生,多肌炎稍低。因此多肌炎和皮肌炎起病时,应注意检查癌症,特别是尚有其他危险因素的癌症。追查癌症,包括全面病史中可能提示癌症的生活习惯方面的任何改变,周密体检包括筛查性直肠检查,大便潜血试验,尿分析,血化学检查,胸片,男性前列腺特异抗原检查等。妇女须作一系列妇科检查,Papanicolaou 涂片,CA-125 试验等。鉴于皮肌炎病人中卵巢癌的多见,应降低盆腔超声和计算机体层扫描(CT)的送检阈限。这些初步检查如有任何异常,都应继以适当检查,以肯定排除癌症。

表283-4

特发性炎症性肌病的鉴别诊断

药物和毒素性肌病
- 皮质激素
- 乙醇
- 降脂药(HMG-CoA还原酶抑制剂和氯贝特类药物)
- D-青霉胺
- 秋水仙碱
- 可卡因
- 环孢素
- 吐根
- 氯喹/羟氯喹
- 齐多夫定(AZT)
- L-色氨酸(嗜酸性粒细胞增多性肌痛综合征)

内分泌病
- 甲状腺功能减退
- 甲状腺功能亢进
- 肢端肥大症
- 糖尿病

神经
- 肌萎缩性侧索硬化
- 重症肌无力
- Eaton-Lambert 综合征
- 多发性硬化
- Guillain-Barré 综合征
- 运动神经元病

其他免疫及结缔组织病
- 嗜酸性粒细胞增多综合征
- 结节性多动脉炎及其他类型血管炎
- 风湿性多肌痛
- Still 病
- 类风湿性关节炎
- 系统性红斑狼疮
- 系统性硬化
- 腱炎和过用综合征

获得性代谢紊乱
- 血钾减低
- 血钙增高
- 血钙减低

遗传性代谢性肌病
- 酸性麦芽糖酶缺乏
- 磷酸化酶缺乏(McArdle 病)
- 脂类代谢缺陷(原发和继发性肉碱缺乏)
- 棕榈基转移酶缺乏
- 磷酸果糖激酶缺乏

线粒体肌病
- 线粒体脑肌病;乳酸中毒;卒中(MELAS)
- 神经病性共济失调,色素性视网膜炎(NARP)
- 肌阵挛性癫痫
- 标记红纤维(MERRF)
- Kearns-Sayre 综合征

遗传性肌结构蛋白缺陷(营养不良)
- Duchenne 和 Becker 营养不良
- 面肩肱型肌营养不良
- 肌强直性营养不良
- 其他营养不良

感染性肌病
- 细菌性(化脓性肌炎,坏疽,Lyme 病)
- 寄生虫(旋毛虫病,弓形体病,肉孢子虫病,锥虫病)
- 真菌性(念珠菌,隐球菌,孢子丝菌病,放线菌病,组织胞浆菌病)
- 病毒性(流感,腺病毒,柯萨奇病毒,埃可病毒,EB病毒,反转录病毒包括HIV及HTLV-Ⅰ,-Ⅱ,乙肝和丙肝病毒等)

治疗

皮肌炎和多肌炎的治疗，意在减轻靶组织中炎症，减轻症状，重建耐力和肌力。皮质激素是起步治疗的主药。治疗效果决定于几种因素。除病人的临床和血清学类别外，始量要用到适当水平[至少须达泼尼松 1 mg/(kg · d)或其相当量]，直至血清肌酸激酶正常或达正常后，再缓慢抽减(每月约抽减 10 mg 或现有剂量的 15%)。严重病例起步即可以大剂量皮质激素静脉注射(1 g/d 共3日)，并佐以免疫抑制疗法。

对皮质激素耐药的病人，如何治疗为佳，尚无一致意见。临床实践中，大多选用氨甲蝶呤和硫唑嘌呤口服，但静脉注射丙种球蛋白，[1]环孢素 A，环磷酰胺，抗 TNF 剂以及联合静注，对治疗棘手的病例可能也有效验。除以羟氯喹和遮光剂治疗皮肌炎的皮疹外，对 IIM 的系统症候还只能针对其内在肌炎施治，别无特异疗法。康复和物理治疗，在保持运动范围和预防活动性病变期间的挛缩，有重要作用。病情缓解期间启用运动疗法(逐步推行)，也许能提高肌力和耐力。

IBM 治疗尚有争议。皮质激素和胞毒疗法的回顾性研究和几份前瞻性试验提示：有活动性肌炎症象的 IBM 病人经此治疗，病情加剧速率可能放慢或趋稳定，肌力可能提高。[2]但在 IBM 的长期护理中，理疗是最重要的。

预后

皮肌炎和多肌炎的预后还很少作过研究，现有资料提示不同临床和血清学类型的病例，治疗效验和结果可能也不尽同(表 283-2)。伴有另一结缔组织病的肌炎病人(重合类)，肌炎常最轻，治疗效果最好，发生病情恶化的最少。皮肌炎病人病情较重，其次是多肌炎病人。IBM 病人治疗无效，其他临床类型的病人也是如此。血清学分类的病程经过和预后也不相同。有抗 Mi-2 自体抗体的病人，常为轻型肌炎，治疗收效较好，治疗抽减时，病情也很少加重。有抗合成酶自体抗体的病人，病情较重，疗效中等，但常因治疗抽减而加剧。抗 SRP 病人起病最急，肌炎最重，治疗收效最差，也是持续性最强的病变。

任何病人如出乎意料地治疗无效或临床病程令人困惑难解，应重新检讨是否存在误诊，或肌肉软弱是另一病因所致。

今后展望

鉴于目前肌炎综合征难以根治，很多病例预后都不好，今后的研究方向可能会侧重在改进分类条件上，即利用分子遗传和免疫技术，把 IIM 与肌营养不良及代谢性肌病区分开来。更全面地认识这些疾病的发生机制，可使治疗更为集中，准确。因为这些复杂病变可能是遗传和环境危险因素相互作用造成的，阐明这些因素，就有可能洞悉肌炎的发生机制。运用这些知识，还可让有遗传易感性者回避某些环境因素，或通过基因疗法，预防某些肌炎的发生。

A 级论证文献

❶Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. N Engl J Med, 1993, 329, 1993 - 2000.
大剂量免疫球蛋白静脉注射治疗皮肌炎的对照试验。

❷Leff RL, Miller FW, Hicks J, et al. The treatment of inclusion body myositis: A retrospective review and a randomized, prospective trial of immunosuppressive therapy. Medicine (Baltimore), 1993, 72: 225 - 235.
包涵体肌炎治疗的回顾和免疫抑制疗法的前瞻性随机试验。

推荐阅读

Briemberg HR, Amato AA. Dermatomyositis and polymyositis. Curr Treat Options Neurol, 2003, 5: 349 - 356.
介绍皮肌炎和多肌炎当前治疗途径，包括已有定论的治疗和实验性治疗方法。

Marie I, Hachulla E, Hatron PY, et al. Polymyositis and dermatomyositis: Short term and long-term outcome, and predictive factors of prognosis. J Rheumatol, 2001, 28: 2238 – 2237.

作者等从研究多肌炎和皮肌炎短期及长期结局出发,分析二者的预后,指出肺和食管受累,是提示预后不良的预测因素。

Stockton D, Doherty VR, Brewster DH. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis, and follow-up implications: A Scotish population-based cohort study. Br J Cancer, 2001, 85: 41 – 45.

报道苏格兰群体性队列研究的皮肌炎和多肌炎病人患癌风险及随访意义,指出患癌风险增长7倍,大多是在起病2年内发生的。

Wakata N, Kurihara T, Saito E, et al. Polymyositis and dermatomyositis associated with malignancy: A 30-year retrospective study. Int J Dermatol, 2002, 41: 729 – 734.

作者等就多肌炎和皮肌炎与癌症关系所作30年回顾研究证明:多数癌症都是在起病1年最多4年内出现的,诊断时癌症常已在很晚期。

(王贤才 译;王小磊,吕媛媛 校)

第 284 章
系统性血管炎

Jhon H. Stone

定义

血管炎(vasculitides)是异源性疾病,共同特征是血管壁内的破坏性炎症。按目前分类方案,约有20种不同类型的原发性血管炎(表284-1)。

表 284-1

按主要受累血管大小的血管炎分类方案

以大血管受累为主的血管炎
- Takayasu 动脉炎
- 巨细胞性动脉炎
- Cogan 综合征
- Behcet 病†

以中等血管受累为主的血管炎
- 经典型结节性多动脉炎
- 皮肤结节性多动脉炎
- 类风湿性血管炎*
- Buerger 病
- Kawasaki 病
- 中枢神经系统原发性血管炎

以小血管受累为主的血管炎
- 免疫复合体介导的:
  - 皮肤白细胞破裂性血管炎("过敏"性血管炎)
  - Henoch-Schönlein 紫癜
  - 荨麻疹性血管炎
  - 冷球蛋白血症*
  - 持久性隆起性红斑
- "ANCA 相关性"病变
  - Wegener 肉芽肿病*
  - 镜下多血管炎*
  - Churg-Strauss 综合征*
- 其他小血管炎
  - 结缔组织病*
  - 癌旁病变
  - 感染
  - 炎症性肠病

*中、小血管受累常有重合。
† 可能累及大、中、小血管。
ANCA = 抗中性粒细胞胞质抗体。

表 284-2

系统性血管炎的分类考虑

- 主要受累血管的大小
- 流行病学特征
  - 年龄
  - 性别
  - 种族背景
- 脏器受累格局
- 病理特征
  - 肉芽肿性炎症
  - 免疫复合体沉积还是"免疫缺陷性"组织病理学改变
- 血清有 ANCA 检出

ANCA = 抗中性粒细胞胞质抗体。

按血管大小分类

各种类型血管炎的病因,大多仍未明了。由于认识上存在的重大缺陷,血管炎按主要受累血管的大小来分类还是最翔实的,即先按受累血管的大、中、小分类(表284-1)。但在同一病人中,受累血管的大小常有重合。

分类的其他考虑

还有些情况也与血管炎的分类有关(表284-2),即:(1)病人年龄,性别,种族背景;(2)病变对特定脏器的趋向性;(3)有无肉芽肿性炎症;(4)免疫复合体在病变病理生理中的作用;(5)病人血清中典型自体抗体如抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)的检出。

这些病变对脏器的趋向性(organ tropisms)可由以下实例中看到。如 Henoch-Schönlein 紫癜(HSP)一般累及皮肤、关节、肾和胃肠道,Wegener 肉芽肿病

表 284-3

某些血管炎的流行病学

疾病	美国发生率	其他处发生率	年龄、性别、种族背景
巨细胞动脉炎	240 例/百万人	220~270 例/百万人	年龄>50 岁,平均 72 岁;女:男=3:1;北欧血统
Takayasu 动脉炎	3 例/百万人	200~300 例/百万人(印度)	年龄<40 岁;男:女=9:1;亚洲人
Behcet 病	3 例/百万人	3000 例/百万人(土耳其)	丝绸之路国家
结节性多动脉炎	7 例/百万人	7 例/百万人(西班牙)	男性稍多
Kawasaki 病	100 例/百万人*	900 例/百万人(日本)	亚裔儿童
Wegener 肉芽肿病	4 例/百万人	8.5 例/百万人(英国)	白人>>黑人

* 5 岁以下儿童。

由 Gonzalez-Gay MA, Garica-Porrua C. Epedemiology of the vasculitides. Rheum Clin North Am, 2001, 27:729-749.

(WG)主要累及上呼吸道、肺和肾。与此相反,Cogan 综合征(CS)是累及眼、内耳的听前庭器和大动脉(10%~15%病例)。有些类型血管炎的肉芽肿性特征,类似真菌及分枝杆菌感染,或为有异物存在时的炎症反应,提示慢性抗原刺激的作用。

免疫复合体是构成某些中、小血管炎病理生理所必需的,如 HSP 时有 IgA1 复合体发现。混合性冷球蛋白血症(mixed cryoglobulinemia)病例大多都有由 IgG、IgM、补体组分和丙肝病毒体(virion)构成的免疫复合体。与此相反,"免疫缺陷"型("pauci-immune" types)中、小血管炎如 WG 和镜下多血管炎(microscopic polyangiitis;MPA)时,病变组织中免疫球蛋白和补体沉积甚微。但很多(不是所有)免疫缺陷型血管炎病人中,ANCA 阳性。

流行病学

各型系统性血管炎的流行病学特征,地域差异很大(表 284-3)。这可能是反映遗传影响、环境接触的差异及其他尚未明了的疾病危险因素。举例来说 Behcet 病在北美地区虽很罕见,每 30 万人口中约仅 1 例,但在古丝绸之路一带国家居民中,此病要多出数百倍。又如 Takayasu 动脉炎(TA),美国罕见,每年每百万人口中约有 3 个新病例,而在印度却是肾动脉狭窄的最常见病因,每年每百万人口中的发生率可能高达 200~300 例。

年龄是血管炎流行病学中必须重视的。如 Kawasaki 病(KD)病人 80%是 5 岁以下儿童,而巨细胞动脉炎(giant cell arteritis)几乎从未在 50 岁以下病人中见到,患者的平均年龄 72 岁。年龄还能影响病情轻重和转归。如在 HSP 中占绝大多数的儿童患者(可达 90%),表现为自限性病变,可于数周内缓解,而成人患此病时更易转为慢性,肾转归不良的可能性也更大。

很多类型血管炎都有性别差异。Buerger 病是唯一以男性突出的血管炎,也许与各地男子吸烟较多有关。与此相反,TA 则以女性占绝大多数(女男之比9:1)。免疫缺陷型("寡免疫型")血管炎如 WG, MPA, Churg-Strauss 综合征(CSS)等,男女受累人数大致相等。

单基因与血管炎的联系,以 HLA-B51 与 BD 的相关性最强,而亚洲人中,有 HLA-B51 基因的达 80%。在日本,BD 病人中 HLA-B51 流行率,明显高于无该病的对照组(55%对 15%以下)。但美国白人中的 BD 散发病例,有 HLA-B51 的不到病例数的 15%。

除 Buerger 病与抽烟外,疾病与环境或职业性接触的确切相关性,还没有一种得到证实。接触硅与某些免疫缺陷型血管炎的相关性虽有报道,但并未证实。准确界定接触与血管炎的相关性,还面临很难对这种接触水平作出可靠测定的困难,被诊断为血管炎的病人,本人回忆也会发生偏误,而且安排适当对照群体也非易事。

病理

部分类型血管炎的病理特征见表 284-4。特异性病理改变在各该疾病项下讨论。血管炎时炎症细胞浸润类型,与受累血管大小无关。混合性细胞浸润是血管炎的一般规律而非个别特例,血管炎的组织病理学类型可能包括白细胞破裂(leukocytoclasis)①,肉芽肿性改变(可能伴有巨细胞),淋巴细胞浸润,不同程

①白细胞破裂时血管壁内多形核白细胞脱粒(degranulation),使血管内及其周围出现胞核碎片("核尘")。

——译者

度嗜酸性粒细胞浸润,坏死,以及所有以上改变联合出现等。

一种类型血管炎可能不止一种组织病理学改变。以巨细胞动脉炎来说,有些病例的动脉中膜和外膜可能伴有淋巴细胞浸润,而有些病例则以全动脉炎出现,表现为肉芽肿性炎症,巨细胞形成,内膜增生等。与此相反,同一类型炎症反应,亦可见于几种类型病变时。如白细胞破裂性血管炎光镜下可见于以下不同病变:药物诱发的皮肤白细胞破裂性血管炎(CLA),HSP,WG 等。这些病变虽可由组织学特征区别,但通常都须从临床病理的相关性严加考核,才能肯定。

病理生理

无论主要受累血管大小如何,有些病理生理机制是很多不同类型血管炎共有的。如几种中、小血管炎都有免疫复合体沉积。在本文中,有关大血管炎发生机制的一般概念将对中、小血管炎另作讨论。

大血管炎的病理生理

大血管的血管炎,病理改变似由外膜开始。无论 TA 还是巨细胞动脉炎,发炎的动脉壁内都有大量活化 T 淋巴细胞,集中在外膜。TA 时,这些 T 细胞大多似为 $CD8^+$ 亚型。现有证据提示:这些细胞由穿孔素(perforin)和粒酶 B(granzyme B)介导的胞毒作用,造成本病时的平滑肌细胞损害。但 TA 时的 $CD4^+$T 细胞反应尚未充分肯定。

对巨细胞动脉炎,已有大量证据提示为抗原推动的病变,免疫识别部位就在外膜。分泌干扰素-γ 的 $CD4^+$T 细胞,似为特异抗原征调到外膜的,但抗原的同一性(identity)仍待澄清。协调贯壁炎症的 T 细胞和激发抗原,理论上都是由滋养管(vasa vasorum)到达外膜的。以后 T 细胞从外膜发出的信号,刺激巨噬细胞和多核巨细胞,产生下游一系列介质,如金属蛋白酶(metalloproteinase)和血小板生长因子(platelet-dericed growth factor)。炎症级联反应的结果就是肉芽肿性炎症,纤维蛋白样坏死,内弹力层破坏,动脉壁增生,平滑肌细胞增生,内膜增厚,血管闭塞等,有些病例可因管壁软弱而致扩张和动脉瘤(aneurysm)形成。

中、小血管炎

中、小血管炎另有几种不同病理生理机制。但在很多病例中,以下所述机制是重合的(或更与其他机制重合)。

免疫复合体性血管损伤

免疫复合体所致组织损伤不是引起单独一种临床症候群,而是见于很多类型血管炎,并与其他免疫机制所致损伤互有重合。很多情况都能影响免疫复合体所致损伤的性质,包括复合体的物理性质(如大

表 284-4

部分血管炎的病理特征

	TA	PAN	WG	CSS	HSP	CLA
累及血管	弹性(大)或肌性(中)动脉	中、小肌性动脉	小动脉和静脉,有时中等血管	小动脉和小静脉,有时为中等血管	毛细血管,小静脉,小动脉	毛细血管,小动脉,小静脉
累及脏器	主动脉,动脉弓及大分支,肺动脉	皮肤,末梢神经,胃肠道,其他脏器	上呼吸道,肺,肾,皮肤,眼	上呼吸道,肺,心,末梢神经	皮肤,关节,胃肠道,肾	皮肤,关节
血管炎和炎症细胞类型	肉芽肿性,并有一些巨细胞,慢性期纤维化	坏死,混合性细胞浸润	坏死或肉芽肿性,混合性细胞浸润,偶见嗜酸性粒细胞增多	坏死或肉芽肿性,嗜酸性粒细胞增多突出,并有其他混合性浸润	白细胞破裂性,有淋巴细胞和数量不一的嗜酸性粒细胞,受累组织中 IgA 沉积	白细胞破裂性,嗜酸性粒细胞偶见

CLS = 皮肤白细胞破裂性血血炎;CSS = Churg-Strauss 综合征;HSP = Henoch-Schönlein 紫癜;PAN = 结节性多动脉炎;TA = Takayasu 动脉炎;WG = Wegener 肉芽肿病。

小),免疫复合体激活补体的能力,抗原、抗体比,特定血管床的血流动力学特征等。免疫复合体参与某些类型的中、小血管炎,包括结节性多动脉炎(PAN),冷球蛋白血症,HSP,CLA,类风湿性血管炎等。

乙肝病毒(HBV)相关PAN病人循环中,有HBV表面抗原、抗体复合体,不仅如此,丙肝病毒(HCV)表面抗原、免疫球蛋白和补体沉积,还见于肌性动脉炎、真皮毛细血管、肾小球和血管滋养管的血管炎性损害中。过去所知道的"特发性"混合性冷球蛋白血症中,还已从冷球蛋白血症性血管炎病人的冷沉淀物中,检出丙肝病毒(HCV)抗体和HCV RNA,从真皮损害也已检出此物。

抗中性粒细胞胞质抗体的作用

抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)作用于中性粒细胞和单核细胞一级颗粒内抗原。与血管炎有关的ANCA是以下二型:(1)作用于蛋白酶3(PR-3)的ANCA;(2)作用于髓过氧化物酶(MPO)的ANCA。ANCA与细胞因子、中性粒细胞、单核细胞及免疫系统其他成分相互作用,使某些类型血管炎正在发生的炎症更为加剧。但在免疫缺陷性血管炎中,尚无这些抗体作为主要病原的证据。

常与ANCA相关的3种血管炎是WG,MPA,CSS。前者一般是与PR-3抗体相关,血清免疫荧光试验时,为胞质ANCA(C-ANCA)染色形式。WG病人中,55%~90%都是ANCA阳性。MPO病人中70%有ANCA,一般是对MPO的抗原特异性。这些抗体在免疫荧光试验时一般表现为核周ANCA(P-ANCA)染色形式。CSS病人中,ANCA阳性的只有约50%,抗MPO抗体稍多。

WG时细胞因子调节失常,并与ANCA生成相互作用,激起炎症反应。肿瘤坏死因子(TNF)及其他Th1细胞因子似起关键作用。在动物模型中,TNF抗体对肉芽肿形成有明显影响。在白介素-12引导下,WG病人的$CD4^+$T细胞可使TNF水平增高,末梢血中单核细胞分泌的干扰素-γ也增多。活动性WG病人血清中TNF可溶性受体水平增高,病情缓解后,恢复正常。此外,活化中性粒细胞在体外以TNF激发(priming),可使ANCA促使中性粒细胞脱粒的能力大为提高。

超抗原模型

KD时的免疫激活程度和此病的急性但一般皆为自限性的特性,提示超抗原(superantigens)的可能作用。超抗原是病原微生物(如金黄色葡萄球菌,链球菌等)产生的蛋白,能以非限制性、Ⅱ类组织相容性主复合体(MHC)依赖性方式,刺激T细胞大群体。超抗原与Ⅱ类MHC分子上抗原结合沟外保守性氨基酸残基直接结合,从而选择性刺激表达特定β链可变基因区段(V基因区段)(variable gene segments)的T细胞。通过MHC-超抗原复合体与其相应T细胞受体的结合,循环中多达20%的淋巴细胞也被激活,可能释出大量细胞因子。现在中毒性休克综合征毒素-1(toxic shock syndrome toxin-1)已引起很大关注,它是金黄色葡萄球菌产生的外毒素(exotoxin)。WG时病情活化加剧的易感性,估计也与超抗原有关,鼻内带有金黄色葡萄球菌和这些细菌相关的超抗原,已被认为与病情更易活化加剧有关。

抗内皮细胞抗体

抗内皮细胞抗体(antiendothelial cell antibodies)能通过补体介导的胞毒作用和抗体依赖性胞毒作用,引起内皮细胞损伤和胞溶。这两种机制,都已证明能造成内皮损伤,体外试验是以系统性血管炎病人的血清进行的。由于发现抗体能损伤内皮细胞,已引起人们的广泛关注,因为它能证明抗体在一些炎症灶区位于内皮(而不是血管更外层次)的血管炎中的可能作用。不过抗内皮细胞抗体与人类疾病的相关性,以及在更大范围内对其他疾病的重要性,都还有待阐明。

系统性血管炎和感染

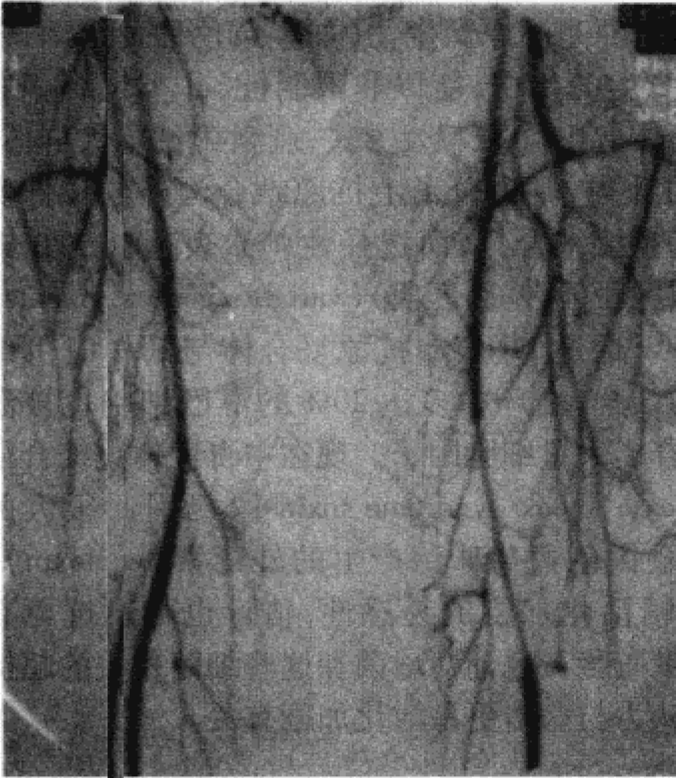
自上世纪70年代以来,持续性HBV感染已被认为与某些PAN有关。到上世纪90年代,HCV感染与90%特发性混合性冷球蛋白血症的相关性已被充分肯定。近来报道的病毒感染诱导自发性血管炎的动物模型,提示人类疾病中可能也有类似机制在运作。

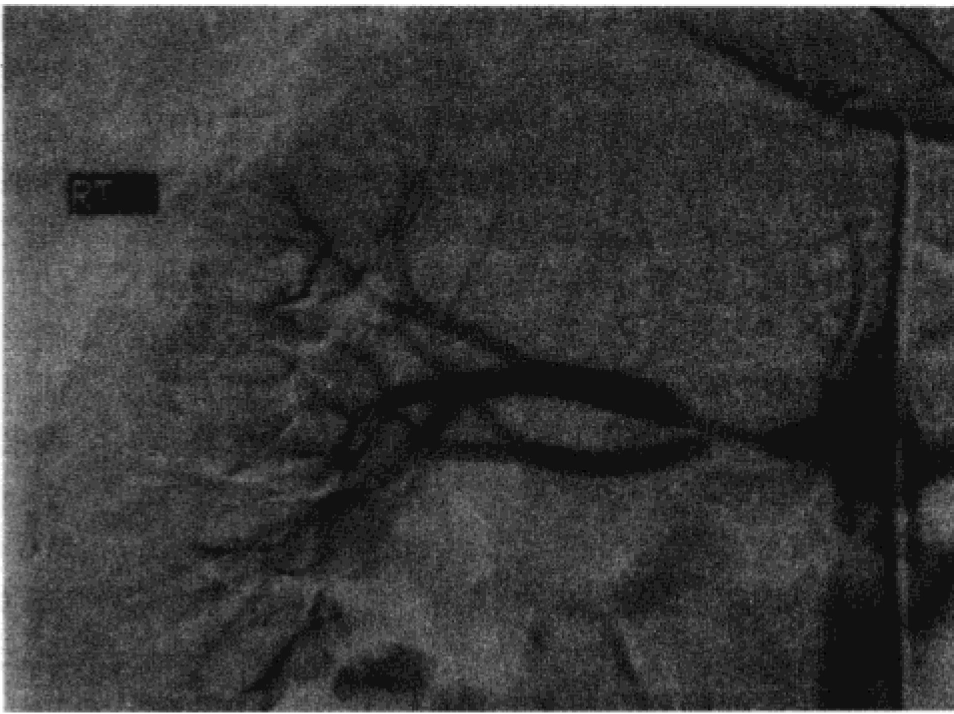
临床表现

大血管炎

TAKAYASU动脉炎

Takayasu动脉炎(TA)好侵害动脉及其大分支。


A(i)



A(ii)


B

图 284-1 Takayasu 动脉炎时的大血管病。A,左股动脉(ⅰ)和右肾动脉(ⅱ)。B,升主动脉扩张。如有主动脉瓣反流,需做瓣膜置换,升主动脉以 Gore-Tex 移植物修复。

与动脉硬化时的局部不规则损害不同,TA 的损害是长而平滑、逐渐变细的狭窄(图 284-1A)。TA 时最常受累的动脉是锁骨下动脉和无名动脉。由于它能使外周动脉搏动消失(特别是上肢),故曾称"无脉病"(pulseless disease)。大动脉狭窄常会激起丰厚的侧支循环。约 50% TA 病例累及肺循环。

供应头部的主动脉弓血管高度狭窄,可能发生 Takayasu 视网膜病,为一可使神经血管化(neurovascularization)的低血压性视网膜病(hypotension retinopathy)。与此相反,长期高血压时的肾动脉狭窄时,眼为典型的高血压性改变:网膜血管细如铜丝,有多处梗死。TA 累及升主动脉时,可致主动脉扩张,形

成动脉瘤以致破溃(图284-1B)。TA还能使心脏本身发生病变,包括心肌病和瓣膜炎继发瓣膜功能失常。

皮质激素是TA治疗的里程碑。炎症期症状和病体明显的病例,泼尼松1 mg/(kg·d),一般都能使病情得到控制。所用剂量应在8~12周内抽减至20 mg/d以下,最终维持量须在10 mg/d以下。中等剂量皮质激素治疗无效的顽固性TA病例,可用氨甲蝶呤(每周可用达25 mg)和麦考酚酸莫非替尔(mycophenolate mofetil)(1500 mg每日2次)。

COGAN 综合征

炎症性眼病和听前庭功能失常是诊断Cogan综合征(CS)的必备条件。除眼和耳的炎症性病变外,还有约15%CS病人有大、中血管炎。眼病症候虽不尽同,但典型表现是间质性角膜炎和感觉神经性耳聋。CS症候可能最先出现于眼或耳,从一个脏器症候到另一个脏器症候出现,虽可长达1~2年,但一般都只数月。CS的血管症候与TA相似。CS病人可由中、大血管炎带来诸多并发症,包括主动脉炎,主动脉瓣反流,冠状动脉炎,肢体跛行(limb claudication)等。间质性角膜炎局部皮质激素治疗,一般都能收效。进展迅速的感觉神经性耳聋则须及早积极治疗治疗(大剂量皮质激素系统治疗)。激素治疗收效不尽如人意而听力尚有挽救余地的病例,可加用胞毒类药物。

BEHCET 病

Behcet病(BD)侵害静脉或动脉循环中的小、中、大号血管。最典型损害在皮肤黏膜,系小血管受累所致。典型症候是复发性口腔溃疡、生殖器溃疡和眼炎三联征。国际BD诊断研究组提出的诊断条件是:一个必需症候(复发性口腔溃疡)加至少以下两项:复发性生殖器溃疡,典型眼或皮肤损害,或过(敏反)应性试验(pathergy test)阳性。但是BD范畴还包括未列入诊断条件的其他症候。BD的大血管并发症有肺或体动脉系统动脉瘤,静脉并发症有深静脉、腔静脉、门肝静脉和脑静脉窦等血栓形成。过应性是指在无菌针头刺入处发生的搏动,是很多BD病人都有的独特症候,特别是土耳其血统病人。BD的关节炎是大关节的非致畸性、非对称性寡关节炎。BD的胃肠损害主要是回肠远端或盲肠溃疡。Crohn病也能引起生殖器溃疡和胃肠道病变,可能是最难与BD鉴别的。

秋水仙碱(colchicine)(日量可用到1.5~2 mg)治疗BD轻度口腔和生殖器溃疡有时有效。沙利度胺(thalidomide)(100 mg/d)治疗皮肤黏膜症候也能收效。●但任何脏器系统的严重损害,几皆须投入大剂量泼尼松[如1 mg/(kg·d)]。重型眼色素层炎(uveitis)或脑膜脑炎(meningoencephalitis)大多须用苯丁酸氮芥(chlorambucil)[0.2 mg/(kg·d),如能耐受可再增量]或环磷酰胺(cyclophosphamide)[2 mg/(kg·d)]。另如硫唑嘌呤[2 mg/(kg·d)],环孢素[3~5 mg/(kg·d),2次分服],氨甲蝶呤(~25毫克/周),干扰素-α(300~500万单位每周3次),己酮可可碱(pentoxifylline)(300 mg每日3次)等,亦已用于BD。

中血管炎

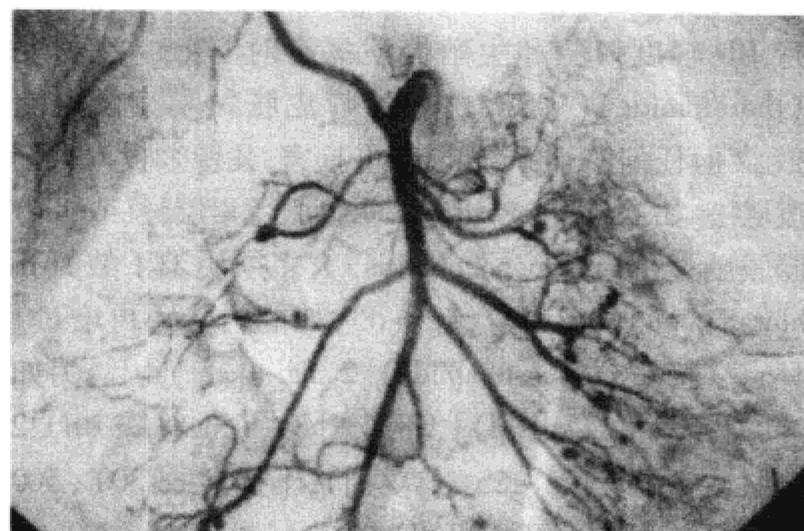
结节性多动脉炎

结节性多动脉炎(PAN)是Kussmaul和Maier 1866年首先报道的,也是几十年来最广为人知的血管炎形式。国际系统性血管炎术语协调会议界定的典型PAN是中、小动脉坏死性炎症,而不累及最小血管(小动脉,小静脉,毛细血管)。PNA尤好侵害某些脏器,特别是皮肤,末梢神经,胃肠道,肾等。

PAN一般以非特异性症状开始,如疲困,违和,发热,肌痛,关节痛等。可能要到最初症状发生数周或数月后,才有明显血管炎症候出现。PAN的皮肤损害有网状青斑(livedo reticularis),皮下小结,溃疡,指(趾)坏疽等。大多数PAN病人(有些统计中>80%)都有血管炎性神经病,主要是多发性单神经炎(mononeuritis multiplex)。

PAN的典型胃肠症候是"肠绞痛"(intestinal angina),即饭后发生的腹痛。PAN也能累及个别消化器官如胆囊或阑尾,表现为胆囊炎和阑尾炎。PAN的典型肾损害是累及肾内中等动脉的血管炎,引起肾素介导的高血压和肾梗死。心脏损害一般都是亚临床性的,但也能发生心肌梗死和充血性心力衰竭。但PAN一般不侵害肺,此中原委现仍未详。

诊断PAN须作组织活检,或由动脉造影发现微动脉瘤(图284-2)。临床疑为血管炎性神经病时,神经、肌肉(如腓肠神经及腓肠肌)同时活检最易获益。PAN的病理改变只限于动脉循环。PAN的损害是节段性的,好发于动脉分支处。宏观病理标本上,可能看到动脉壁上的瘤样膨出。组织切片可见炎症细胞



A



B

图 284-2 结节性多动脉炎时中等动脉的血管炎。A,肠系膜血管造影可见中等动脉中无数动脉瘤。B,空肠动脉的纤维蛋白样坏死,患者须切除坏死肠管。

对血管壁的浸润和破坏,并有纤维蛋白样坏死。但无肉芽肿性炎症。

大剂量皮质激素单独治疗,约半数 PAN 病人可望缓解甚至治愈。皮质激素治疗无效或重大脏器受累严重时,可用环磷酰胺[2 mg/(kg · d),肾功能失常时须调整]。近年来拉米夫定(lamivudine)治疗 HBV 相关性 PAN,已有明显功效。由于 HBV 疫苗应用日多,因此与 HBV 感染相关的 PAN 已在减少(现已 <10%)。

类风湿性血管炎

类风湿性血管炎(rheumatoid vasculitis)是类风湿性关节炎的严重并发症,有时见于长期侵蚀性类风湿性关节炎病人。典型病例有血清阳性病史,类风湿小结,但关节炎已无活性。发生类风湿性血管炎的危险因素是男性;类风湿因子效价高;有侵蚀和破坏性关节炎史;有类风湿小结;有关节外症候史;有 Felty 综合征史;还可能有 HLA-DRB1 * 04 等位基因。类风湿性血管炎表现酷似 PAN,治疗一般须用环磷酰胺和泼尼松。除 PAN 样类风湿性血管炎外,还有一种比较轻型的血管炎。良性型一般是引起甲床的小梗死,以后并不继以系统性血管炎,除治疗作为基础病变的关节炎外,无需另加治疗。

BUERGER 病

本病亦称**血栓闭塞性脉管炎**(thromboangiitis obliterans),与抽烟关系极为密切,但内中详情现仍未详。不接触烟草的人,不会发生 Buerger 病。受累血管是远端中等管径的动脉和静脉,特别是踝、腕水平的血管。本病特征是管腔血栓性封闭,从远端开始,向近端推进。Buerger 病常为节段性,累及 5 ~ 10 cm 长血管。动脉封闭促使侧支血管形成,血管造影时呈螺旋状。Buerger 病时的血管闭塞,常致指(趾)丧失,如继续吸烟,丧失的组织量还会更大(如手和足)。但 Buerger 病虽使肢体严重受累,内部脏器几乎从未累及。

治疗 Buerger 病须强调完全戒烟。不停止吸烟,因截肢而使肢体丧失的风险就会大为增加。其他疗法包括皮质激素和抗凝疗法等,对本病都无明显效验。

KAWASAKI 病

Kawasaki 病(KD)只见于幼儿。由于皮肤黏膜受累突出,并有淋巴结病,故 KD 亦称**皮肤黏膜淋巴结综合征**(mucocutaneous lymph node syndrome)。KD 的临床特征是高热,颈淋巴结病,结膜充血,口颊红斑,舌乳头隆起("草莓舌"),躯体多形性皮疹,掌跖红斑,起病前数日至数周,先有指端脱皮。急性和重症 KD,类似中毒性休克综合征和猩红热,二者都是超抗原介导的(见"*超抗原模型*"一节)。

少数病人可因冠状血管的全血管炎引起急性心脏并发症。冠状动脉内膜肌细胞(myointimal cells)由中膜经内弹力层破裂处迁徙,造成管腔狭窄。直接并发症有冠状动脉瘤样扩张和血栓形成,可致心肌梗死甚至死亡(急性病期间死亡率 1% ~2%)。晚期死于心肌梗死,可能是炎症初期发生的冠状动脉瘤内血栓形成所致。

为 KD 推荐的疗法是静脉注射免疫球蛋白

(IVIG)和乙酰水杨酸(ASA)联合治疗,前者剂量400 mg/(kg·d),连续4日;后者可用100 mg/(kg·d),退热后减为3~5 mg/(kg·d)。IVIG可使多数病例的冠状动脉瘤得以防止。皮质激素应只限于IVIG和ASA无效时的抢救性治疗(salvage therapy)。

中枢神经系统血管炎

中枢神经系统(CNS)血管炎有两类病变:(1)真性CNS血管炎(亦称CNS原发性血管炎〈PACNS〉);(2)CNS"良性"血管病(BACNS)。BACNS应看作血管病,不是真正的血管炎。PACNS和BACNS都是综合征,潜含病因很多。

CNS原发性血管炎

CNS原发性血管炎(PACNS)可能有头痛、脑病和多灶性卒中(multifocal stroke)三联征,以亚急性方式发生。头痛一般是最先出现的症状,常甚严重,有时伴有恶心呕吐。如不治疗,几乎所有病人最终都会发生嗜睡,精神错乱,记忆力缺失。有些是发生多灶性卒中,癫痫发作,有颅内压增高征象,或有脊髓病。PACNS时常规实验室检查如血沉等多仍正常,腰椎穿刺约80%病例脑脊液都有改变,一般是单核细胞轻度增加和蛋白含量增高。

血管造影的典型改变是动脉节段性狭窄和扩张交替出现形成的串珠样改变。还可能见到血管封闭、侧支形成和循环时间延长。但是没有一种血管造影改变是特异性的。其他病变特别是能使血管痉挛的疾病,也能造成同样的血管造影改变。还有约35% PACNS病人,血管造影为假阴性。疑为CNS的血管炎时,磁共振成像(MRI)检查比计算机体层摄影(CT)更为敏感。典型改变是多发性两侧梗死。也可能是出血性损害和质块性损害。

对放射线检查发现的损害应做活检。取样包括软脑膜和下方皮质时,活检收获可能更大。PACNS病人可见中、小动脉发炎。脑活检阳性病例,推荐泼尼松和环磷酰胺治疗,疗程应达6~12个月。

CNS良性血管病

越来越多的CNS"血管炎",是单由血管造影诊断的,未作脑活检。这些病例与由活检证实的病例不同:80%都是妇女,症状发生也较急促,神经系统病征则不很重(脑病较少),腰穿正常。但说成"良性"可能误导,因为BACNS有时也会发生卒中和明显神经系统功能失常。不过BACNS病人需要环磷酰胺和长期皮质激素治疗的,比PACNS时少。

脑MRI检查3/4病例都有改变。BACNS时的血管造影所见也是血管狭窄或串珠样改变,与PACNS及其类似病变时无异。BACNS血管造影的最显著特征是改变完全可逆,一般可在4~8周内消失。因此造影所见改变,一般认为是反映血管痉挛而非真性血管炎。所以检查认为可能是BACNS的病例,重要的是4~8周后复查CNS血管造影。如果是BACNS引起的改变,经过这段时间应可消失。

有些BACNS病人,单以泼尼松治疗[始量1 mg/(kg·d)]即足收效。皮质激素可用3~6个月时间抽减。减少血管痉挛,可加用钙通道阻滞剂。这类病人无需胞毒性药物治疗。

小血管炎

WEGENER肉芽肿病

典型Wegener肉芽肿病(WG)累及上呼吸道、肺和肾,但眼、耳及其他脏器亦可有明显改变。WG的三大病理特征是:(1)上、下呼吸道中肉芽肿性炎症;(2)累及动脉或静脉的血管炎;(3)区段性肾小球肾炎,伴有坏死和毛细血管袢血栓形成,有时还有肉芽肿性损害。

约90% WG病人有鼻受累,表现如结痂、出血、阻塞等。软骨发炎可致鼻中隔穿孔和鼻梁塌陷("鞍鼻"畸形)。侵蚀性窦病和声门下狭窄(紧靠声带下方的气管狭窄)是WG的典型改变。

WG耳病主要有两种形式,即传导性和感觉神经性耳聋。传导性耳聋是中耳病所致,较常见。眼眶肿块("假瘤")和巩膜炎是WG的典型眼病。巩膜炎可致穿孔性巩膜软化(scleromalacia perforans)和失明。WG病人的肺的临床表现不一,从了无症状的小结节到暴发性肺泡出血都能见到。放射线检查的最常见改变是肺浸润和结节。浸润可有消长,最初常误作肺炎。结节常为多发性和双侧性,并常形成空洞。

肾受累是WG的最凶症候,表现为进展迅速的肾小球肾炎,而有血尿、红细胞管型、蛋白尿(常为非肾

变病性）等改变。不做适当治疗，不出数日至数周，即可陷于末期肾病的困境。

约60% WG病人，病程中有筋骨症状发生。关节痛或关节炎是常见症状。斑片状出血（splinter hemorrhage），指（趾）缺血，指（趾）坏死等，都可见于WG病人。WG的皮肤损害包括皮肤血管炎有关的所有损害如紫癜（图284-3）等。脑膜炎症表现如头痛、脑神经病以及慢性脑膜炎的相关临床征象等，可能是WG最常见的CNS症候。末梢神经系统可见多发性单神经炎。

WG是C-ANCA相关病变的原型。免疫荧光法检查ANCA阳性，应由酶-免疫法检出抗PR-3或MPO抗体所证实。但ANCA阴性不能排除WG诊断，因为约40%病例没有这些抗体。再者，ANCA效价与病变活动度也未必平行。进行免疫抑制疗法后，ANCA效价即常下降，但也非都呈阴性。虽然ANCA检测技术已有很大进步，但是诊断WG的基石仍然是临床典型表现加组织病理学检查。

直接危及生命脏器功能或病人生命的WG症候，须以胞毒性药物（一般是环磷酰胺每日2 mg/kg口服）和大剂量皮质激素（每日1 mg/kg，6～12个月抽撤）紧急治疗。限制型WG，氨甲蝶呤（每周可用达25 mg）和皮质激素联合治疗有效。但对肾、肺及其他重要脏器严重受累的病人，氨甲蝶呤不是适当的一线治疗。

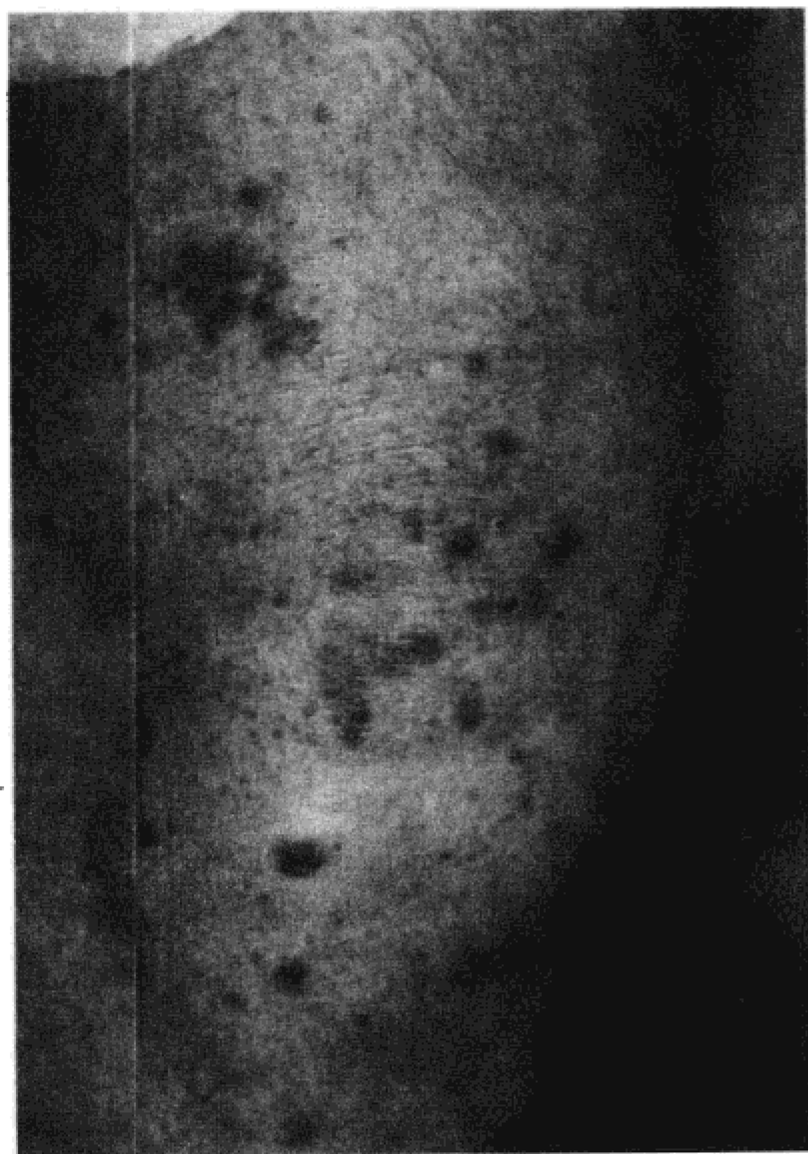


图284-3 皮肤小血管炎病人的可触性紫癜。

镜下多血管炎

镜下（微观）多血管炎（MPA）的特征是：（1）非肉芽肿性、坏死性血管炎，免疫沉积物甚少或无；（2）动、静脉循环中的小（可能也有中型）血管受累；（3）肾和肺尤易受累。小血管炎病例曾被认为是PAN，现在认为列入MPA更为适当。与PAN作为ANCA阴性病变不同，MPA病人70%都是ANCA阳性。MPA时的ANCA一般是针对MPO的，免疫荧光试验时染色为核周型（P-ANCA）。

MPA常见于肺肾综合征时。MPA的主要特征是坏死性肾小球肾炎，约见于80%病例。肾小球肾炎导致新月形成（crescent formation），肾小管内有红细胞管型形成，尿沉渣能检出红细胞管型。如不立即治疗，肾小球肾炎进展迅速，将使肾脏蒙受不可逆转的损害。肺毛细血管炎亦可迅速发展为危及生命的肺泡出血。MPA的最常见临床症候是肾小球肾炎（79%），体重减轻（73%），多发性单神经炎（58%），发热（55%）等。但WG的上呼吸道症状比WG时的轻得多。

MPA的治疗原则与WG相似。有证据提示：环磷酰胺每月静注（750 mg/m² 体表面积）治疗MPA即可收效，也更安全，而WG则更宜于每日环磷酰胺的治疗方案。环磷酰胺可以持续应用6～12个月，亦可在病情取得明显缓解后，及早以甲氨蝶呤或硫唑嘌呤取代。

CHURG-STRAUSS综合征

Churg-Strauss综合征（CSS）是一种富含嗜酸性粒细胞的肉芽肿性炎症，累及呼吸道及其他脏器。它与中、小血管的坏死性血管炎有关。CSS的两大特征是哮喘和嗜酸性粒细胞增多。CSS的分期改变是：

- 前驱期特征是有变应性疾病（主要如哮喘及变应性鼻炎）存在，可能持续数月至数年。
- 嗜酸性粒细胞增多和组织浸润期，末梢血中

嗜酸性细胞显著增多,肺、胃肠道和其他组织中有嗜酸性细胞浸润。

- 血管炎期,很多脏器从心肺到末梢神经及皮肤等,都有系统性坏死性血管炎发生。

CSS须与各种嗜酸性粒细胞增多症鉴别,包括Löffler综合征,嗜酸性粒细胞增多综合征,嗜酸性粒细胞性白血病等。应用白三烯拮抗剂(leulotriene antagonists)与CSS的联系,也许与动用这些药物时对皮质激素剂量的削减有关,而不是真有因果关系。轻型病例可以泼尼松治疗。但有神经、心脏、肾或胃肠受累迹象的病例,除皮质激素外,尚须加用环磷酰胺。虽然CSS病人90%以上都能取得临床缓解,但复发率也有25%。多数病例复发时,都以嗜酸性细胞增多的再现为其前导。

HENOCH-SCHÖNLEIN 紫癜

Henoch-Schönlein紫癜(HSP)的特征包括非血小板减少性紫癜,关节炎,腹痛,肾小球肾炎等。组织病理学特征与白细胞破裂性血管炎相同,有IgA沉积。任何年龄都能发生HSP,但患者80%~90%都是儿童。病因现仍未详,但从发病的季节性差异,和2/3病例都有前驱性急性上呼吸道病史来看,有可能是感染激起的。诊断HSP,只能由血管壁内及其周围有IgA沉积来证实。

典型HSP病人表现为发热急起,下肢和臀部可触性紫癜,腹痛,关节炎,血尿等。医生须对HSP有充分警惕,即使只有以上部分症候,也要想到此症的可能。有些病人的皮肤损害以斑丘疹性损害、水疱和溃疡出现。HSP可致关节痛及关节炎(大关节),特别是膝和踝,其次是腕和肘。游走性亦甚典型。腹痛常为绞痛性,饭后可更加剧。有些病人有恶心呕吐和上、下消化道出血。与胃肠病及关节炎不同,它们有时发生在紫癜之前,肾小球肾炎几乎都是在皮肤病出现后发生的。约60%病例血清IgA水平增高。IgA虽有二亚类,但与HSP有关的只限IgA1。

多数病例(特别是儿童)都为自限性过程,平均持续4周。皮质激素可使多数病例的关节和胃肠症状缓解,有时皮肤损害也能改善。但皮质激素对HSP的肾小球肾炎疗效仍有争议。非对照研究提示:大剂量甲泼尼龙(methylprednisolone)治疗后继以泼尼松口服,并佐以硫唑嘌呤或环磷酰胺,对HSP伴随的严重肾小球肾炎可能有效。

皮肤白细胞破裂性血管炎

皮肤白细胞破裂性血管炎(CLA)亦称**过敏性血管炎**,但CLA的术语更好,因为很多病例并无过敏及变应性改变的迹象。患者可能有接触新药或感染史,免疫复合体沉积是本病病理生理的核心。虽然偶有滑膜炎伴随,但并无其他系统性受累的病征。

CLA的皮肤损害是分批出现的,即接触激发抗原后经历同样时间发生的。损害一般先见于低垂部位,如下肢或臀部。皮疹可无症状,但一般会有烧灼或麻刺感。皮肤损害形形色色,包括可触性紫癜,丘疹,荨麻疹,血管水性肿,多形性红斑,水疱,脓疱,坏死等,溃疡亦偶见。有明显诱因的病例,1~4周后大多都能消失,但常会留下一些色素沉着。但也有一部分病例,复发时仍限于皮肤,须作长期治疗。

CLA的治疗要点是:(1)排除任何可使其他脏器亚临床性受累的血管炎性损害;(2)清除一切可能激起血管炎的因素(如药物)。能找到诱发因素的病例,清除该物后,血管炎一般都能在数日至数周内消失。药物治疗的类型、强度和疗程,都视病情轻重而定。轻型病例治疗只需抬高下肢,应用非激素抗炎药(或加H_1抗组胺药)。病情持续但未伴有皮肤坏疽者,可试用秋水仙碱,羟氯喹或氨苯砜(dapsone)。重型病例须用免疫抑制剂,一般以皮质激素开始。加用硫唑嘌呤可酌减激素剂量。

荨麻疹性血管炎

现知荨麻疹性血管炎(UV)至少有以下3个亚型:(1)血清补体水平正常型,一般都是特发性和良性的(可以看作CLA表现);(2)低补体血症型,常与系统性炎症病变有关;(3)低补体血症性荨麻疹性血管炎综合征(HUVS),可能很严重,常与Clq胶原样区自体抗体有关。低补体血症亚型病人,大多都有系统性病变如系统性红斑狼疮、Sjöfren综合征等的背景。很多HUVS病人都有Clq"沉淀素",即Clq胶原样区的IgG自体抗体。但抗Clq抗体在疾病发生机制中起何作用,现仍未详。

UV损害须与常见得多的慢性特发性荨麻疹鉴别。与特发性荨麻疹不同,UV损害持续48小时以上,常有紫癜成分(即压之其色不褪),消失时留下炎症后色素沉着。UV时的损害与血管炎有关,常有叮

蜇或烧灼感。UV 累及毛细血管和毛细血管后小静脉,光镜下可见白细胞破裂性血管炎。免疫荧光检查,真皮上层和真皮表皮交接处可见免疫球蛋白及补体沉积。

发作时血清补体水平正常的病人,病情常为自限性,所需治疗甚少。其他病例特别是 HUVS,则可累及肺和其他脏器而危及生命,故须严加治疗(免疫抑制法)。但 HUVS 治疗必须根据病人临床状况,因人制宜。

冷球蛋白血症

冷球蛋白(CG)是遇冷时从血清沉淀,复温时溶解的抗体。按其是否为单克隆性和有无类风湿因子活力(即与 IgG 的 Fc 部分结合的能力),可分为Ⅰ,Ⅱ,Ⅲ三型。Ⅰ型 CG 是单克隆性,但无类风湿因子活力,与某些血液恶性损害有关,常引起高黏滞性(hyperviscosity)而非血管炎。反之,Ⅱ,Ⅲ型 CG 则可能与系统性血管炎有关,累及小血管(中型血管亦常见)。血管炎是由于含免疫复合体的 CG 在管壁沉积和补体活化引起的。

Ⅱ型和Ⅲ型 CG 是"混合性"CG,因为是由 IgG 和 IgM 构成的。Ⅱ型和Ⅲ型冷球蛋白血症中的 IgM 成分,都有类风湿因子活力(即类风湿因子检查阳性)。Ⅱ型 CG 中的 IgM 成分是单克隆性的,Ⅲ型中的 IgM 则是多克隆性。混合性 CG 所致血管炎,患者 90% 都是低补体血症性,C4 水平减低比 C3 更甚。与混合性 CG 有关的血管炎,至少 80% 与丙肝病毒(HCV)感染有关。

大多数冷球蛋白血症性血管炎病人的最佳疗法,都是针对内在 HCV 的成功治疗。病情较轻的 CG 病人(即屡见紫癜性损害,皮肤溃疡浅表),单用干扰素-α(始量 300 万单位,每周 3 次)即可,或与利巴韦林(ribavirin)(1000~1200 mg/d)合用。但有多发性单神经炎及其他重病症候的病人,须用皮质激素和环磷酰胺。去血浆法(plasmapheresis)辅助治疗亦有助益。

鉴别诊断

可能类似血管炎的主要病变,见表 284-5。如有其中某些临床特征,就应想到血管炎的可能。首先,大多数血管炎病例都不是突发的,而是以亚急性方式,经历数周至数月时间。其次,疼痛常是血管炎的突出症状,由于关节炎或关节痛,肌痛,头痛,血管炎性神经病,睾丸梗死,指(趾)缺血,窦炎,耳痛,背痛(主动脉炎症所致),饭后腹痛(肠系膜血管炎所致)等,以及其他疾病症候。第三,炎症表现如发热,皮疹,体重减轻,急性期反应物增高等,亦甚突出。由于炎症表现常极突显,因此很多病人确诊前都以抗生素作过经验性治疗。此外,血管炎一般都是多脏器受累,只限于个别脏器受累的情况只能说是例外。

诊断血管炎,最好是通过受累脏器的活检作出。否则仅根据血管造影所见作出诊断,可能发生失误。血管造影时的"符合血管炎"类报告,必须结合有关情况,慎重对待。须知很多不同类别的疾病,从动脉粥样硬化到血管痉挛以至嗜铬细胞瘤等,血管造影都可能类似血管炎。系统性血管炎常与同一病人同时发生的两种以上更常见内科问题相似。此外,严格说来,任何个别类型的血管炎,鉴别诊断上都要考虑到

表 284-5

血管炎鉴别诊断时的主要疾病类别

其他类型血管炎
同一病人同时发生的常见内科病
感染
细菌,病毒,分枝杆菌,真菌
闭塞性病变
高凝状态
粥样栓塞病
恶性损害
淋巴瘤(包括淋巴瘤样肉芽肿病)
Castleman 病
淀粉样变性
副蛋白血症
结缔组织病
系统性红斑狼疮或混合型结缔组织病
系统性硬化
类风湿性关节炎
其他
心房黏液瘤
钙化防御
纤维肌性发育不良
中性粒细胞性皮肤病
坏疽性脓皮病
结节病

可能是特发性PAN引起的。但也可能是与HBV、WG、冷球蛋白血症、MPA、CSS、Buerger病或其他某些类型血管炎有关的PAN引起的。而这些病变的治疗又大相径庭,因此必须对这些可能病因细加区分。

治疗

这里将就血管炎治疗的主要原则做一简要评述。因为有关各种血管炎的具体治疗,在前面讨论各该病变的临床表现时即已提及。治疗力度须视病变程度而异。也就是说,血管炎的治疗不能只凭实验室检查所见,而应根据病变活动情况。此外,治疗力度也要适合血管炎的类型。如巨细胞动脉炎以大剂量皮质激素治疗,几乎都能收效,但WG几乎都须加用他药(一般是环磷酰胺或氨甲蝶呤),才能就范。此与相反,HSP和CLA病例一般无需动用免疫抑制疗法即可奏效。

大多数血管炎病例,在皮质激素,免疫调节剂,胞毒性药物等常规治疗下,都能缓解和控制。有些甚至可获治愈(可获治愈的百分数不一,视血管炎类型而定)。遗憾的是,治疗血管炎时,发生毒性反应的可能性也很大。因此必须注意监测骨髓、肾和肝功能,以防发生治疗性中毒。预防机遇性感染特别是卡氏肺囊虫肺炎,也是很多血管炎治疗中的重要内容。很多类型血管炎在抽减免疫抑制药时,病情还常有反复。

治疗上的一个常见错误是大剂量免疫抑制剂应用过久。环磷酰胺和皮质激素类药物的最佳治疗方案是:早期重药峻治,尽快取得缓解,再以比较安全的治疗方法,保持缓解。

预后

如果是在尚未陷于灾难性困境前作出诊断,则系统性血管炎的预后大致是由以下4条答案决定的:

1. 诊断是在主要脏器发生可逆性损害前作出的吗?
2. 是否适时给予了激烈(但剂量适当)的治疗?
3. 治疗期间是否作过周密监护,并已采取适当措施,防止药物性中毒(包括机遇性感染)的发生?
4. 动用潜含毒性的药物,在诱导缓解后,是否适时停用,代之以危险性较小的药物(或直接全部停用)?

对多数类型的血管炎来说,什么因素决定长期无药缓解的取得,现仍未详。但所有药物(或疗法)取得持续缓解的可能性都不尽同,当视血管炎具体类型而异。

今后展望

强制性和自发性动物模型结合HBV、HCV和人类血管炎的已知联系,提示今后在感染与系统性血管炎上,可能还会发现其他联系。目前在WG和冷球蛋白血症上的研究,也可能阐明这些和其他类型血管炎的遗传危险因素。在探索与炎症相关的细胞因子和趋化因子通路上,也已做了大量工作。而在血管炎方面的专项研究,则将澄清重要疾病的发生机制,为治疗确定新的可能目标。蛋白组研究(proteomic studies)将使这个领域的发展更为加速。最后,最近几年才兴起的多中心血管炎协作研究,也使通过严格临床试验,检验血管炎新疗法的能力得到提高。

A级论证文献

❶Hamuryudan V, Mat C, Saip S, et al. Thalidomide in the teratment of mucocutaneous lesions of the Behcet syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med, 1998, 128: 443 - 450.
沙利度胺治疗Behcet综合征皮肤黏膜损害的随机双盲安慰剂对照试验。

推荐阅读

Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener's granulomatosis: An analysis of 158 patients. Ann Intern

Med, 1992, 116:488 – 498.
美国卫生研究院158例Wegener肉芽肿病的纵向经验。
Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides: Proposal of an international consensus conferrence. Arthritis Rheum, 1994, 37:187 – 192.
有关系统性血管炎术语的一次国际讨论会纪要，会议为血管炎的有关术语吸纳了最新观念，特别是对ANCA作用的考虑。
Noth I, Strek ME, Leff AR. Churg-Strauss syndrome. Lancet, 2003, 361:587 – 594.
复习Churg-Strauss综合征的病理、诊断和治疗。
Regan MJ, Hellmann DB, Stone JH. Treatment of Wegener's granulomatosis. Rheum Dis Clin North Am, 2001, 27:863 – 886.
全面论述Wegener肉芽肿的当前治疗规范，很多内容也可用于其他类型血管炎，并对免疫抑制药物在血管炎治疗中的应用，提出了指导原则。
Stone JH, Calabrese LH, Hoffman GS, et al. Vasculitis: A collection of pearls and myths. Rheum Dis Clin North Am, 2001, 27:677 – 728.
本文是几位血管炎专家为血管炎病人的检查和处理所作实用性很强的指导性评述。
Stone JH, Nousari HC. "Essential" *cutaneous vasculitis*: What every rheumatologist should know about vasculitis of the skin. Curr Opin Rheumatol, 2001, 13:23 – 34.
作者等以丰富图片和简练文字，对皮肤血管炎这个复杂题目作了精彩论述。

（王贤才 译；王小磊 校）

第285章
风湿性多肌痛和颞动脉炎

Stephen A. Paget

定义

风湿性多肌痛(polymyalgia rheumatica)和颞动脉炎(temporal arteritis,TA)(亦称巨细胞动脉炎〈giant cell arteritis〉)是一对系统性炎症性病变,病因不明,从严重近端疼痛到中型和大型血管的封闭性肉芽肿性血管炎,可能导致永久性失明或其他脏器与组织损害。这些病变只见于50岁以上患者,女多于男,是抗原推动的细胞(Th1)免疫机制所致,有特异性遗传标志,皮质激素治疗极为有效。

流行病学

美国风湿性多肌痛(PMR)的年平均发生率是每10万名50岁以上病人中52.5例,随年龄增长而增多。患病率约0.5%~0.7%。各国发生率不一,最高的是斯堪的纳维亚国家。颞动脉炎(TA)的患病率约为PMR的1/3。

病理生理

PMR和TA病因不明,但都有家族性聚集现象,与HLA-DR4有遗传相关性,已发现在HLA-DRβ1*04基因高变区内编码的序列多态性。有遗传诱因的病人,可因环境因素的激发而发病,这些因素如病毒和内抗原如弹性蛋白(elastin)等,炎症性症候则是特定细胞型介导的,即Th1相关性细胞因子。受累组织中单核细胞产生的细胞因子,似能影响临床表型。由PMR和TA病人颞动脉取材活检所见细胞因子格局是不同的。TA组织中是T淋巴细胞产物IL-1β,IL-6,转化生长因子(TGF)-β。而在PMR血管组织中则是TGF-β,IL-1,IL-2,但无IFN-γ。原因不明性发热和无缺血性症状(如失明)的TA病人,IFN-γ水平低下。表达高水平IFN-γ的动脉,一般都有多核巨细胞出现,这些细胞清除碎屑,分泌的细胞因子促使骨膜增生,并有血管生成。

外膜被认为是TA发生机制中的免疫核心。巨噬细胞和T淋巴细胞在黏着分子(adhesion molecules)帮助下,经血管滋养管(vasa vasorum)进入管壁,而与激发抗原接触。克隆性增生的CD4^{+}细胞可能在这里被抗原呈递细胞出示的未知抗原所激发。活化CD4^{+}细胞产生的IFN-γ,吸引巨噬细胞到动脉壁。这些巨噬细胞有些在内膜-中膜接合处融合,形成多核细胞(multinucleated giant cells),产生的血管内皮生长因子,促使内膜-中膜接合处和滋养管处血管新生,从外膜伸向中膜。以后再由免疫学改变酿成整个管壁的单核细胞典型格局。内膜-中膜接合区巨细胞和巨噬细胞产物,包括酶(如胶原酶)和一氧化氮,二者可能都与组织损害有关。细胞因子的病理影响,不但造成典型中膜损害,还使内膜明显增生,如不治疗,最终将使管腔狭窄,组织缺血。

TA时,颞浅动脉和其他大、中动脉都有贯壁性(累及血管各层)炎症性浸润,主要是单核细胞,也常有巨细胞。老年病人内弹力层破裂亦甚突出,也有助于这种血管损害与动脉粥样硬化的鉴别。在内膜-中膜接合区,常能见到含有弹性组织碎屑的巨噬细胞,也是炎症性过程的组织学特征。各型细胞及其在外、中、内膜中促炎和促纤维化产物,都已为免疫化学技术所印证,已见前述。内膜增生可很突出,造成管腔狭窄。但结节性多动脉炎时常见的组织学特征纤维蛋白样坏死(fibrinoid necrosis),则未见于TA。

PMR时的单核细胞炎症,不仅见于近端关节(如肩),还可见于关节附近的肌腱、黏液囊和软组织,符

合起止点炎(enthesitis)。虽然可能有肌痛,但未见到肌肉炎症。

临床表现

PMR 和 TA 是系统性炎症性病变,主要见于 50 岁以上病人,女多于男(2:1),美国以白人为多;黑人中,PMR 和 TA 都极罕见。

二者的共同特征是都有显然由细胞因子引起的体质性症状如发热,疲困,消瘦,以及血沉显著增速,贫血,血小板增多等。PMR 筋骨症候的特征是近端严重对称性晨僵(morning stiffness)甚至是全日发僵,疼痛见于肩、颈和盆带。约半数 TA 病人也有这种典型近端疼痛综合征。PMR 病人可有腕管综合征(carpal tunnel syndrome),手、膝滑膜炎,但总体来说症候主要仍在近端,这与类风湿性关节炎时以外周滑膜炎为主是不同的。PMR 病人虽然也像是有近端肌软弱,但都是疼痛使然,而非肌肉炎症。

TA 的特异性症状和体征,按其解剖和生理特征最易了解。TA 最易受累是颈外动脉分支,眼动脉特别是睫后分支,以及主动脉弓和腹主动脉发出的大支。最常见症状可能是头痛和头皮痛,约见于 50% ~75% 病例。头痛常是 TA 的最先症状,患者描述为剧烈而持续的钻痛,彻夜不已,非一般镇痛剂所能制止。患者常反映为颞侧持续性剧痛,但也可能位于枕部。耳后动脉受累时,可致耳、耳郭及腮腺痛。咀嚼时咬肌缺血所致颌运动性疲软(jaw claudication)和疼痛,约见于 50% 病例,舌和上颌动脉受累时,咀嚼或说话时可感颌或舌痛。颞浅动脉可能迂曲突显,结节性改变或有触痛,但也非一概如此,外观正常的血管,颞动脉活检时亦可阳性。

眼动脉及其分支的血管炎性病变时发生的固定或间歇性症状,是此病最可怕的症状,必须立即处置。症状的发生,与活动性炎症和内皮损伤性血管痉挛所致管腔狭窄有关。动脉炎所致视力减退是 TA 最常见的严重后果,约占到眼科就诊的 20% ~50% 病例。因 TA 而致失明的患者中,60% 有此症候。"突发"失明病例,细叩病史,大多都先有过头痛和体质性症状,约 40% 病例有 PMR。从失明发生过程来说,可有一过性黑朦(amaurosis fugax)(10% 病例),数日内,由部分视野缺损发展为完全失明。如 TA 听容未治,另一只眼也会在 1 ~2 周内受累。睫后动脉是最常受累的,故前部缺血性视神经病(anterior ischemic optic neuropathy)是最常见的损害,也是眼科医生最易确定的。但网膜中央动脉及其分支闭塞幸不常见,故渗出、出血和明显血管炎亦鲜有之。约 5% 病例有复视和睑下垂,并可能是失明前症候。最终视力改变可能是视神经、眼外肌、视交叉和脑本身诸多缺血性病变的综合表现。由于 TA 主要侵害有弹力层的动脉,而动脉穿过硬脑膜时,弹力层丧失,因此很少发生脑卒中之类脑内损害(但也不是绝无所闻)。

大动脉受累时,最常见的表现是上肢或下肢的运动性疲软(间歇性跛行),较少见症候是脑卒中,锁骨下动脉盗血综合征(subclavian steal syndrome),肠梗死,显症性主动脉瘤等。因此亚临床性动脉炎是可能发生的,长期监护实不可少。

经激素治疗的 PMR 和 TA 都是自限性病变,多数病例持续 1 ~2 年。但也有一部分病例,二者都以活动性炎症性病变出现,表现为持续性症状和活动性炎症的有关血试验,历时 7 ~10 年。值得注意的是,组织中有巨细胞的胸主动脉瘤,可在诊断、成功治疗和停用激素长达 15 年后发生。多数研究都表明,这两种病的患者寿命,与同年龄组未患此病者相似。但是近来有一项研究指出:已有永久失明,病程 6 个月时每日尚需泼尼松 10 mg 以上的一组 TA 病例,寿命确有缩短。它也许能印证这样的经验,即对这些有很多并存病变的高风险老人来说,发病率和死亡率其实是由激素相关的治疗并发症造成的。

诊断

PMR 和 TA 诊断是根据临床情况作出的,实验室检查和颞动脉活检有支持但非决定性作用。如有典型临床表现,没有医生会等待颞动脉活检的阳性报告或必须取得血沉加速的回报,才来确诊 TA。PMR 和 TA 时的临床检验特征是 IL-6 增高激起的急性期反应物(acute phase reactants)如血沉(ESR)和 C 反应蛋白(CRP)。血沉一般 >50 mm/h,可能达 100 mm/h 以上;但血沉低至 20 ~30,如其他临床表现典型,特别是病人已服用激素,也不能排除 TA。

PMR 和 TA 病例,约 50% 有正常细胞、正常色素性贫血和血小板增多,也是对炎症状态的极佳指标。但类风湿因子、抗核抗体、补体水平、单克隆蛋白和冷球蛋白等,检出频度都不高于年龄相当的对照组。约 1/3 病例碱性磷酸酶水平增高,主要见于 TA。肌酶和肌电图正常,肌活检可见Ⅱ型纤维萎缩,但无炎症;

这些检查对这两种病变的患者都不是必需的。

颞浅动脉检查

彩色多普勒超声检查已用于TA诊断。颞浅动脉周围低回波性晕轮，约见于73%经活检证实的TA病例。晕轮反映动脉壁水肿，不少病人两侧都能见到，激素治疗后平均16日即可消失，晕轮对TA的敏感性为73%，特异性100%。但多数风湿病专家仍以颞动脉活检为诊断TA的“金标准”。

颞动脉活检仍被认为是TA的重要诊断技术。但有几点必须提及：首先，临床诊断把握很大的病例，应立即开始激素治疗，不要等待活检结果。其次，由于管壁炎症性病理损害有跨越性，因此即使TA诊断几无疑虑，也有多达20% ~30%活检结果是阴性。但活检仍有助于TA诊断的证实，而一旦诊断此症，即需大量激素治疗，因此提出以下原则以供参照：纯属PMR而无TA症候的病例，无需活检。但是这些病人中，约10%会在第2年里发生TA症候，因此应告诉病人，有此情况时，应立即报告。疑为TA的病人，可在头部有症状的一侧，在门诊做活检，取材最好包括有压痛或有结节性改变的炎症区，含2 ~3 cm长血管段。由于病变的节段性，应做多份切片。有些风湿病专病常规实施两侧活检，有些专家则是在第一次活检阴性后再作对侧活检。诊断性活检所见改变，在诊断和激素治疗后，还可持续存在2 ~4周。

鉴别诊断

由于病变性质的系统性，又是发生在高龄群体，因此必须周密检查，认真对待，以免疏漏癌症或重大感染，误用大剂量激素。这种情况可能发生在PMR，因为它没有诊断性试验；也可能发生在TA，因为TA虽有危及视力的活动性血管炎，活检亦可阴性。根据临床症候必须考虑和排查的感染有结核，心内膜炎，乙型和丙型肝炎等。恶性损害如淋巴瘤和多发性骨髓瘤，也有相似处，与本年龄组相关的癌症检查皆不可少。自身免疫病如老年起病的类风湿性关节炎(RA)和系统性红斑狼疮，以及皮肌炎和它型血管炎等，都是鉴别诊断时必须考虑到，并参照临床资料和血清学试验进行排查的。有人认为，老年发生的TA与类风湿因子阴性的PMR是同一病变，关节炎症发生在更近端部分，小剂量泼尼松治疗收效良好，看来是言之成理的。面对原因不明性发热，都应想到PMR和TA，因为它们的症状和体征可很隐匿，病史也不完全。

治疗

PMR和TA，皮质激素治疗都极有效，故为首选药物。由于疗效极富特征性，因此用药后1 ~3日内，PMR和TA症状立即出现戏剧性改善，也是对诊断的支持。反之，如用药后5 ~7日内，症状、体征和功能尚无迅速而显著的改善，即应认为诊断大有可疑。此时医生须考虑其他诊断(如肿瘤或感染)，或为PMR病人合并TA，可能须用更大剂量的激素。由于PMR和TA的炎症调定点(set point)不同，治疗开始时需用激素量也不相同。以PMR来说，泼尼松15 mg(每日2 ~3次)一般即可收效，TA则每日常需泼尼松60 ~80 mg(分服)，如有脏器或组织损害或威胁，需用更大剂量，TA如有视觉症状，如固定性失明或一过性黑矇，应静脉注射大量甲泼尼龙(Solu-Medrol)，剂量可自40 mg 8小时一次至每日1 g共3日，继以大量皮质激素分次口服。

启用激素后不出2 ~3日，PMR和TA多数症状迅速消除，病人也认为确有神效。此后激素剂量再保持2 ~3周，在此期间，血沉、CRP、血红蛋白和血小板计数等都能恢复正常。此后即可根据临床情况，抽减激素量。PMR一般每7 ~10日抽减1 mg，TA每7 ~10日抽减5 ~10 mg。注意抽减主要是依据临床情况(如PMR的僵硬、头痛、疲惫等感受)，血沉也要结合临床情况来考虑。千万不要追逐血沉结果，因为激素积累的大剂量及其相应副作用，对老人是很不利的。增加泼尼松量，应该是根据临床症状的改变，而不只是由于血沉的加速。控制发作所需的有效量可能低至泼尼松5 ~10 mg，但为控制症状(如视力改变)偶尔也须用到每日60 mg的大剂量。血沉持续增高(>50 mm/h)如无PMR及TA症状，即应注意追查其他病因(如感染)。治疗就是在控制病情和避免皮质激素相关毒性上精心达成的平衡。医生和病人都希望以最小剂量的激素，使病情得到最佳控制。多数病人的泼尼松，都能在1 ~2年内安全抽减。但有些病人可能须以小量皮质激素持续用药2年以上。起始的累计剂量愈大，病人发生重大副作用的可能性也

愈大，包括脓毒症，骨质疏松，骨坏死，糖尿病，情绪不稳，肌病等。因此所有安排长期激素治疗的病人，都应作适当免疫接种，防范骨质疏松（钙，维生素 D，二碳磷酸盐），以及代谢监护等。

PMR 和 TA 病人都曾试用免疫抑制剂，以“节约”皮质激素，控制炎症状态。治疗开始时，即以氨甲蝶呤与泼尼松联合应用，是否能达到以上两重目的，已有过随机对照试验，但最近完成的最大规模研究证明：这样的联合治疗，并未使疗效增加。[1]不过为控制病变活动，泼尼松需用量长期过高（≥10～20 mg）的顽固性病例，常以 RA 型剂量（每周 7.5～20 mg）的氨甲蝶呤或硫唑嘌呤（2 mg/kg）治疗。肿瘤坏死因子（TNF）阻滞在 TA 治疗中的作用，也已进入多中心协作研究。

今后展望

进一步了解免疫活性细胞及其产物细胞因子的病原学作用，结合遗传学与临床亚类的相关性，将使治疗方法更为合理（如抗 TNF 药物的应用），也可避免长期激素治疗。

A 级论证文献

❶Hoffman GS, Cid MC, Hellmann DB, et al. International Network for the Study of Systemic Vasculitides. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant-cell arteritis. Arthritis Rheum, 2002, 46: 1309 – 1318.
国际系统性血管炎研究网络有关辅助性氨甲蝶呤治疗巨细胞动脉炎的多中心随机双盲安慰剂对照试验。

推荐阅读

Bjornsson J. Clues to the pathogenesis of giant cell arteritis from the study of the vessel wall. Arthritis Care Res 2000; 13: 286 – 290.
有关巨细胞性动脉炎时令人生畏的血管封闭发生机制的权威评述（作者之一是本领域的奠基人之一）。

Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, et al. Arthritis Rheum, 2000, 44: 1155 – 1159.
作者等的超声和磁共振成像研究证明作为 PMR 突出特征的近端肌肉和骨骼症状，是由于盂肱关节滑膜炎，肩峰下和三角肌下黏液囊炎以及二头肌腱鞘炎。

Hachulla E, Boivin U, Pasturel-Michon A-L, et al. Prognostic factors and long-term evolution in a cohort of 133 patients with giant cell arteritis. Clin and Exp Rheumatol, 2001, 19: 171 – 176.
133 例巨细胞动脉炎的队列研究，重点讨论临床经过、复发情况和影响患者寿命的有关因素等方面。

Myklebust G, Wilsgaard T, Jacobson BK, et al. Causes of death in polymyalgia rheumatica. A prospective longitudinal study of 315 cases and matched population controls. Scand J Rheumatol, 2003, 32: 38 – 41.
315 例风湿性多肌炎死亡原因的前瞻性纵向研究，并与相当对照组比较，发现此病并未使死亡率增高，患者甚至比对照组活得更长，作者认为也许是确诊病例的类型特性所致。

Salvarani C, Fabrizio O, Boiardi L. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. N Engl J Med, 2002, 32: 261 – 271.
风湿性多肌痛和巨细胞动脉炎的综述。

Salvarani C, Hunder GG. Giant cell arteritis with low erythrocyte sedimentation rate. Frequency of ocurrence in a population-based study. Arthritis Care Res, 2001, 45: 140 – 145.
巨细胞动脉炎是临床诊断，典型病例即使血沉正常亦须考虑此症，这是 Mayo 医院发出的重要提示。

（王贤才 译；王小磊，吕媛媛 校）

第286章

感染性关节炎

Luis R. Espinoza

感染性关节炎(infectious arthritis)在临床医学中是一个涉及面很大的话题,过去25年来,尽管在诊断技术和开发更新、作用更强的抗生素上,已取得重大进展,但感染性关节炎在人类发病率和死亡率上的影响并未发生改变。

非淋菌性细菌性关节炎

流行病学、发病机制和危险因素

任何年龄都能发生脓毒性关节炎(septic arthritis),但儿童比成人更为常见。男性一般多于女性,但在有类风湿性关节炎(RA)的病人中,女性发生脓毒性关节炎的又比男性为多。近来英国发表的一份精心策划的前瞻性研究中,经培养证实的脓毒性关节炎是每62 500人中1例。另据荷兰的前瞻性研究报道,细菌性关节炎的发生率是每年每10万居民中5.7例。

任何微生物包括细菌、真菌、病毒和原虫等,都能侵入关节,但绝大多数(90%)脓毒性关节炎都是化脓性细菌(即葡萄球菌和链球菌)引起的(表286-1)。细菌能由不同途径到达关节,最常见的是血源性蔓延,其他次常见途径有诊断或治疗性关节穿刺放液或关节镜检查时的直接接种,外伤,相邻部位的骨髓炎,蜂窝织炎,脓肿,腱炎,脓毒性黏液囊炎等。微生物一旦进入关节腔,就会引起一系列炎症反应,造成关节破坏,而使关节蒙受永久性损害。活微生物及其产物促使促炎性细胞因子(proinflammatory cytokines)如肿瘤坏死因子(TNF)-α和白介素(IL)-1以及蛋白水解酶如金属蛋白酶(metalloproteinases)和其他胶原降解酶等释出。它们能诱导滑膜增生,产生肉芽组织,促使新血管形成,多形核(PMN)细胞浸润,如不治疗,将使软骨和骨受到破坏。甚至在微生物已由抗生素治疗清除后,关节损害还会继续,因为关节腔内仍有细菌抗原和金属蛋白酶存在,还在激起炎症反应。发生脓毒性关节炎的重要危险因素是糖尿病、免疫缺陷状态、原有关节损害(特别是类风湿性关节炎)、皮肤感染、体质虚弱、血红蛋白病、静脉吸毒、关节人工部件等(表286-2)。

临床表现

脓毒性关节炎一般是急性起病,75%以上为单关节受累。任何关节都可发生,但最常受累的是膝关节,

表286-1

急性非淋菌性细菌性关节炎的最常见微生物(各年龄组)

微生物	发生率(%)
革兰阳性	60~90
金黄色葡萄球菌	50~70
B族链球菌	15~30
Staphy lococous epidermidis	6~20
肺炎链球菌	1~3
Enterosoccus spp	<1
Coryhebacterium spp	<1
革兰阴性	5~25
沙门菌属	
铜绿假单胞菌	
大肠杆菌	
金氏菌	
流感杆菌	
布鲁菌属	
Pseudomonas aeruginosa	
Klebsiella pneumsniae	
厌氧菌	1~2
坏死梭杆菌	
脆弱拟杆菌	

表 286-2

诱发关节感染的危险因素

原有关节损害	免疫缺陷
骨关节炎	人类免疫缺陷病毒(HIV)感染
类风湿性关节炎	低丙种球蛋白血症
静脉吸毒	补体缺乏
糖尿病	月经和妊娠——淋球菌血症
年迈体衰状态	关节人工部件
肿瘤	肝硬化
免疫抑制疗法	下肢溃疡

其次是髋和踝。骶髂、肋软骨和胸锁关节受累,则以静脉吸毒者较多。体质性症状相对常见,如发冷,发热,违和,纳差等。体检时受累关节疼痛剧烈,发热、肿胀,内有积液。但体质虚弱的重病患者和接受皮质激素及免疫抑制剂治疗的病人,这些炎症症候可能隐匿不显。结缔组织病(特别是类风湿性关节炎)及免疫抑制状态病人如发生多关节炎,预后不良,死亡率约30%。

诊断

如有相关临床症候、影像改变和体检发现滑液,都要想到脓毒性关节炎的可能。但确诊仍须滑液培养阳性。

及早发现感染,是处理脓毒性关节炎的最重要步骤。如有关节积液,须作关节穿刺,特别是考虑感染性病变时。抽吸的液体,应作革兰染色、需氧和厌氧菌培养、细胞计数和白细胞分类。滑液中白细胞数一般为40 000~50 000/mm^3,以PMN细胞为主(>80%)。葡萄糖、蛋白和乳酸水平帮助不大,多为非特异性。关节液培养有细菌生长的约50%~60%。血沉和C反应蛋白大多增加,后者还可用于病人的随访。C反应蛋白和白细胞计数持续增高,可能提示关节感染的持续存在。X线平片早期鲜有助益,但未治病例和侵袭性病变时,可能发现关节改变如关节软骨缺失和骨侵蚀。疑为关节深部感染如骶髂及脊柱关节受累时,闪烁摄影、计算机断层成像(CT)和磁共振成像(MRI)可能有助。

处理

脓毒性关节炎的治疗关键是立即进行适当抗生素治疗和引流脓液。即使如此,脓毒性关节炎的治疗仍难令人满意。一切疑为脓毒性关节炎的病人,即使尚未取得细菌检查结果,亦应给予抗生素治疗。初期抗生素治疗,应根据关节液或其他体液、分泌物革兰染色结果。如未发现微生物,可参照病人年龄、危险因素和临床表现,进行经验治疗。正常人开始可按革兰阳性细菌治疗,体质虚弱、病情严重的免疫功能障碍病人,应用广谱抗生素。待培养结果回报后,再作必要调整。目前对大多数脓毒性关节炎的规范处治是3周疗法(1周注射继以2周口服抗生素)。开始可用抗β-内酰胺酶青霉素或第1代头孢菌素,胃肠道外(不是关节内)注射治疗。抗甲氧西林金葡菌感染,应用万古霉素(vancomycin)。革兰阴性细菌应用第3代头孢菌素如头孢噻肟(cefotaxime)或头孢曲松(ceftriaxone),或用氨基糖苷类。慢性骨关节感染(如有人造关节)应长期口服抗生素。

封闭性穿刺抽吸每日1次或视病情需要决定穿刺频次,是内科治疗的重要内容。多数病例皆可以此法治疗,但深在关节(如髋和肩)、已受损害的关节、虽经内科适当治疗仍未收效的关节以及分隔性积液或邻近骨髓炎的关节,似须手术引流。应推荐关节镜手术而不是开放性手术。关节固定则无必要,除非剧痛难忍或手术引流后。鼓励受累关节活动,必要时可用功能性夹板(functional splinting),以防肌肉萎缩、挛缩,保存关节功能。聚合酶链反应(PCR)分析滑液,可用于细菌DNA的监测,如为阴性,也有助于停用抗生素治疗的决定。

淋菌性关节炎

淋病双球菌(*Neisseria gonorrhoeae*)是美国脓毒性关节炎中最常见病因,特别是在性事活跃的青年人中。妇女受累约为男子的2~3倍。近几年来,美国淋病发生率减低,在所有种族中,此病的发生都已减少。这种减低与人免疫缺陷病毒(HIV)流行以来性行为的改变有关。黏膜感染者中,约0.5%~3%发生播散性淋菌感染,这是美国因感染性关节炎而住院的最常见病因,估计每年每10万人中约为2.8例。

播散性淋球菌感染前,皆有淋球菌黏膜感染。感染通常累及子宫颈和尿道,亦可为咽部和直肠;可能有症状也可能没有症状。黏膜感染后发生淋球菌播散的风险,决定于病人免疫系统状况和微生物毒力。

临床表现

淋球菌性关节炎可以是播散性感染的一部分,也可能以单关节感染出现。播散性淋球菌感染一般都有游走性关节痛,发热,发冷,皮炎,腱鞘炎等症候。但生殖器、肛门及咽部淋球菌感染一般都无症状。皮肤损害不一,如由红斑性小丘疹发展为水疱、脓疱及坏死性损害。皮疹可见于任何部位,包括手掌。腱鞘炎(tenosynovitis)可能是游走性的,表现为疼痛、肿胀和关节周围红斑。脓毒性关节炎累及一个或少数关节,也可能是明显的多关节炎,而无皮肤损害,临床所见即与他型脓毒性关节炎无异。

诊断

滑液和皮肤损害中都很少有淋球菌检出。多数病人的诊断都是由泌尿生殖道阳性培养间接作出的,由直肠及咽部培养诊断者少得多。如革兰染色和培养皆阴性,根据典型临床所见和抗生素治疗迅速收效,亦可作出疑似诊断。这种情况下,聚合酶链反应可能有助,即从滑液中检出淋菌。其他实验室检查结果皆非特异性。

处理

播散性淋球菌感染治疗应建议住院,特别是已有心内膜炎和脑膜炎等并发症发生时。开始宜选用第3代抗β-内酰胺酶头孢菌素如头孢曲松1 g肌肉或静脉注射,24小时1次。另一起始疗法为头孢噻肟或头孢唑肟(ceftizoxime)1 g静注8小时1次。对β-内酰胺类药物过敏者,首选大观霉素(spectinomycin)2 g肌注12小时1次。如淋菌对青霉素仍敏感,可改为氨苄西林1 g静注6小时1次,或青霉素G每日1000万单位分次静注。头孢曲松和大观霉素用于孕妇亦属安全有效。注射疗法持续至临床已有改善征象,一般须经2~4日治疗,此后即可改口服疗法,再以青霉素类和头孢菌素治疗7~10日。由于同时合并衣原体感染的可能性很大,故尚须同时口服多西环素或另一四环素类。治疗完成后,应对病人再作复查,除培养外,还应考虑梅毒、衣原体和HIV感染的试验项目。

病毒性关节炎

病毒性关节炎是仅次于细菌性关节炎而居第二位的常见感染性病因。与关节炎有关的最重要病毒感染是肝炎病毒、微小病毒、风疹病毒和HIV。病毒感染时急性和慢性关节炎都有报道(但慢性关节炎要少见得多)。急性关节炎一般持续3~4周,大小关节都可受累,可极疼痛,非侵蚀性,消失后可不留后患。很少有血清学和放射线改变,表现为单关节炎、寡关节炎或对称性多关节炎(后者较少)而与RA相似。

丙肝病毒和微小病毒可以比较慢性的对称性关节炎出现,累及大小关节,并有类风湿因子检出,而与类风湿性关节炎无异。乙肝、丙肝和甲肝病毒(后者较少)还能引起其他由免疫复合体介导的风湿综合征,包括混合性冷球蛋白血症相关性血管炎等。

风疹相关性关节炎,天然感染时发生在皮疹出现后数日,疫苗接种后为2~4周。关节受累常以游走性多关节痛出现,其次为多关节炎。亦可类似类风湿性关节炎,以腕、膝和手小关节等处受累为多。急性发作一般历时3~21日,亦可持续数月。已从患者末梢血和滑液中分离到风疹病毒,但其在类风湿性关节炎中的病原学意义,仍有可疑。

HIV感染期间,风湿症候相对为多。可以发生在自然病程的任何时段,但以后期更为常见。在中非,HIV感染常以风湿症候为其临床起始表现。可以见到各种炎症性关节症候,从关节痛到明显风湿症如反应性关节炎和银屑病性关节炎等。骨关节感染罕见,HIV感染者如有此感染,往往是在$CD4^+$细胞计数减少的情况下发生的。脓毒性关节炎和多肌炎也能见到。一般说来,临床表现和治疗效验都与无HIV感染病人相似。病原微生物也与非HIV感染者相似,最常见病原是金葡菌。

很多病毒相关性关节炎病人,抗炎和镇痛剂治疗都有良效。常规治疗无效的病例,可能须用二线抗炎药或免疫抑制剂如皮质激素,氨甲蝶呤,硫唑嘌呤,环孢素等。

其他病毒引起关节痛和多关节炎的较少,这些病毒如带状疱疹病毒、巨细胞病毒、EB病毒、埃可病毒、腺病毒、柯萨奇病毒等。基孔肯雅(Chi-kungunya)、奥尼翁-尼翁(O'nyong-nyong)和罗斯河(Ross River)等病毒都是α病毒,在非洲、澳大利亚、欧洲和拉丁美洲可致发热性多关节炎大流行。

其他类型的感染性关节炎

支原体关节炎

支原体诱导的单关节炎和寡关节炎，儿童和免疫功能障碍病人中发生较多，特别是血中丙种球蛋白缺失(agammaglobulinemia)的病人。支原体性关节炎的确切患病率现仍未详。

莱姆病

关节炎是晚期(持续性)即3期感染的最常见症候。几乎所有病例皆累及膝关节。与HLA-DR4相关的对称性或类风湿样关节病变，抗生素治疗一般无效。实验室诊断须赖血清学技术。正确诊断的病例，以适当抗生素治疗，多能收效。可使抗生素治疗失败的危险因素，已确定的有诊断时高龄和以前关节内用过皮质激素。有些病例常规治疗无效，可能须另以良法(如疫苗接种)施治。

结核性关节炎

近几年来，肺和肺外结核都在回潮，回潮的主要原因就是HIV的流行。因为HIV是特异性侵害细胞免疫的，而细胞免疫正是结核的第一道防线。患者虽常无活动性肺内病变，但结素皮试常为阳性。诊断须有直接组织学依据和滑膜组织培养。特别是以大关节的慢性单关节炎或寡关节炎出现而常规治疗无效的病人。RA病人以生物制品如TNF-α抑制剂治疗，结核性关节炎是可能发生的并发症。免疫功能障碍病人关节内反复注射激素和从事某些职业(如渔民)的人，要想到关节的非典型分枝杆菌感染。患者须以异烟肼、乙胺丁醇和利福平长期治疗。

梅毒

关节受累可见于先天性、二期和三期梅毒的任何时期。梅毒本身亦可与HIV感染有关。临床表现形式很多，包括骨软骨炎，骨炎，骨膜炎，儿童先天性梅毒的两侧关节积水(一般累及膝)和无痛性关节(Clutton关节)等。多关节炎，多关节痛，腱鞘炎(不像播散性淋球菌感染时那样常见或疼痛)，单侧骶髂关节炎，脊柱炎等，可见于二期梅毒；而Charcot关节、树胶肿性关节炎、骨炎和慢性关节炎等，则可见于三期梅毒病人。诊断可能很难，特别是在HIV感染的情况下，常须反复进行血清学检查。青霉素仍为首选治疗药物，一般收效均佳。

真菌性关节炎

真菌感染所致肌肉骨骼病变罕见，但致病性和机遇性真菌感染的发生以及新种真菌感染的出现则在增多，特别是免疫抑制病人。慢性演变和诊断迟延都是常有的事。生物制品如TNF-α抑制剂的应用，亦可引起系统性真菌感染(包括关节)。因此作此治疗的病人，应想到真菌性关节炎的可能。

侵害筋骨系统的最常见真菌是粗球孢子菌(*Coccidioides immitis*)、荚膜组织胞浆菌(*Histoplasma capsulatum*)、皮炎芽生菌(*Blastomyces dermatitidis*)、申氏孢子丝菌(*Sporothrix schenckii*)和免疫功能障碍者的念珠菌、曲真菌、隐球菌和组织胞浆菌等。诊断须由滑膜组织中检出或由滑液、滑膜组织分离到病原体。两性霉素B(amphotericin B)及更新抗真菌剂长期治疗(必要时手术清创)常能奏效。

今后展望

只有约50%脓毒性关节炎病人，能由常规培养技术或革兰染色检出感染微生物。因此还须积极开发快速而敏感的检查方法，包括PCR和DNA分析，鉴定病原微生物及其药敏性。脓毒性关节炎的治疗尚须充分界定，特别是在抗生素的疗程和用药途径以及引流类型等方面。还要努力开发能鉴别感染和无菌性炎症的影像技术，以提高诊断水平。

推荐阅读

Bentas W, karch H, Huppertz HI. Lyme arthritis in children and adolescents: Outcome 12 months after initiation of antibiotic therapy. J Rheumatol, 2000, 27:2025 - 2030.

儿童和少年莱姆关节炎抗生素治疗12个月后的转归。本文证明幼儿的转归较好。

Dubost JJ, Soubrier M, De Champs C, et al. No changes in the distribution of organisms responsible for septic arthritis over a 20 year period. Ann Rheum Dis, 2002, 61:267 - 269.

作者等的研究证明:20年来脓毒性关节炎的病原菌种类未变,仍以葡萄球菌和链球菌为主要病原。

Gupta MN, Starrock RD, Field M. prospective 2 year study of 75 patients with adult-onset septic arthritis. Rheumatol, 2001, 40:24 - 30.

75例成年起病的脓毒性关节炎为期2年的前瞻性研究,观察内容涉及临床表现、治疗方法和转归等方面。

Keane J, Gershon S, Wise RR, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor α-neutralizing agent. N Engl J Med, 2001, 345:1098 - 1104.

本文向临床医师强调:TNF-α 抑制剂治疗后,必须警惕发生播散性结核的可能。

Nolla JM, Gomez-Vaquero C, Corbella X, et al. Group B streptococcus (*Streptococcus agalactiae*) pyogenic arthritis in nonpregnant adults. Medicine, 2003, 82:119 - 128.

作者等的研究证明:B族链球菌(即无乳链球菌)是非妊成人化脓性关节炎的重要病原(约占10%)。单关节炎是最常见临床表现,治疗首选青霉素。

Stengel D, Bauwens K, Sehouli J, et al. Systematic review and meta-analysis of antibiotic therapy for bone and joint infections. Lancet Infect Dis, 2001, 1:175 - 188.

抗生素治疗骨和关节感染的系统评述,强调尚无任何特定疗法得到足够证据的支持。

(王贤才 译;王小磊,吕媛媛 校)

第 287 章
骨关节炎

Thomas J. Schnitzer
Nancy E. Lane

骨关节炎(osteoarthritis)是可动关节病,临床特征为疼痛和功能受限,放射线像上有骨赘生长和关节腔变窄,组织病理学改变为软骨和软骨下骨完整性的改变。这是所有关节病中最常见的一种,它的重要性就体现在它对经济的影响,包括生产和治疗费用两方面,就工作、生产而言,它是病休天数最多的单项病因,而长期服用镇痛剂和抗炎药,亦属费用不菲。骨关节炎病因虽尚待澄清,但已发现它是与软骨有关的病变,以软骨为其靶器官,生物力学因素起核心作用,年龄、体重和职业等也都有重要影响。由于目前尚无法防止或解除本病的基础性病变过程,故内科治疗主要限于止痛,矫形干预则主要用于保守治疗未能控制的病例。

流行病学

骨关节炎是最常见的关节病,也是老人最常见的慢性病之一和造成病废的主要病因。由于从临床和放射线征都能确定骨关节炎,而二者又几无相关性,因此流行病学研究对本病的流行态势评估不一。如以放射线征为依据,则关节受累率从 45 岁以下妇女中不到2%,至45~64 岁时稳定增长至30%,65 岁以后可达68%。男子发生率年龄较轻(<45 岁)时稍高于女子,但到55 岁以后,女子受累更为常见(髋部病变除外)。

骨关节炎时的关节受累情况,受年龄、性别和既往职业史等因素的影响极大。55 岁前,男女关节受累类型无何差异。老年男子中,髋部骨关节炎较为常见,而老年妇女则更多累及近端指间(PIP)关节和拇指基部即第一腕掌(CMC)关节。反复遭受外伤或使用过多的关节,更易发生骨关节炎。纺织工人易在手和手指发生骨关节炎,矿工则多累及膝和脊椎,而风钻工人更易累及肘、腕。

种族和遗传因素在骨关节炎的发生率和类型上,也有重要影响。中国人、牙买加黑人、南非黑人和亚洲印度人中,骨关节炎的发生率即低于白人,而日本人中发生率则较高,似与先天性髋关节发育不良发生较多有关。美国黑人妇女的膝部骨关节炎发生率比白人妇女高,但手指远端(DIP)关节(Heberden 结节)发生较少。手指 DIP 关节受累,在妇女中特别常见,并常有家族遗传性,先证者(proband)女性亲属中有类似关节受累的亦高出 2~5 倍。

骨关节炎的可变危险因素,亦已为近来研究所肯定。体重增加是支重关节骨关节炎发生和发展的重要独立预测因素,减肥则已证明可使膝的骨关节炎发生和发展减少或减轻。某些类型的反复活动,可使承受应力部位的骨关节炎发生率增多(见上文),而有趣的是,其他类型的运动则并非如此。特别是,马拉松运动员的膝部骨关节炎发生率似未增多,但这也可能是一种自行选择过程,因为有膝关节痛的人是不能继续坚持训练的。吸烟和骨质疏松都已证明与骨关节炎为负相关性,但何以如此,现仍未详。

病理

肉眼即关节镜检查下,骨关节炎的标志性改变是软骨的局灶性溃疡区,其下骨质象牙化(eburnated〈ivory appearing〉bone),位于关节面的载重区,关节缘处有骨赘生长。重要的是必须认识到:这些改变已是整个连续过程的终末表现,而骨关节炎为一**病理性过程**。在这个过程的最早期,软骨表面软化,发展为表层原纤维形成,软骨失去厚度,出现裂隙并向软骨

的纵深发展,终使软骨失去完整性,释出软骨碎片。以上过程也有骨参与,即在软骨缺失区下方,出现反应性改变(骨软骨下硬化,bony subchondral sclerosis),软骨下骨发生的骨囊肿,可与关节腔沟通,并向淋巴腔(geodes)扩张;非载重区则有边缘性骨赘(新生的骨和软骨)长出。

最早的组织学改变是细胞外软骨基质丧失,关节软骨表层有软骨细胞缺失,深层软骨细胞出现反应性改变,表现为细胞分裂和"克隆化",修复意图甚为明显。以后各层次软骨细胞都在不断丧失,软骨基质明显变薄,丧失的透明软骨有时以纤维软骨取代。周围滑膜大致不受累及,但至本病后期,可由软骨碎片引起局部炎症性损害,但无典型炎症性关节病时的进行性破坏性关节翳(pannus)发生。

发病机制

关节软骨的主要功能有二:(1)达到几近无磨损的关节活动;(2)起"消震器"(shock-absorber)作用,使负荷经关节面转移到周围组织。为此必须具备的弹性和抗张强度(tensile strength)来自细胞外基质中的蛋白聚糖(proteoglycans)和胶原,软骨中大分子物,90%以上都是这些成分。基质中的蛋白聚糖,代谢和更新活跃,半衰期约数周。软骨的弹性来自带有高度负电荷的硫酸葡萄糖胺聚糖(sulfated glycosaminoglycan)组分。产生抗张强度的胶原组分,具有独特的结构(Ⅱ型胶原),使蛋白聚糖分子的三维架构得到严密控制。胶原纤维由其他基质分子共价相连,据信这些分子在保持基质完整上起"胶水"作用。但在正常情况下,胶原本身代谢极为缓慢(半衰期长达多年)。

骨关节炎初期软骨细胞代谢活动上调(蛋白聚糖合成增多),最终导致软骨细胞的丧失(凋亡,apoptosis)。现在还不清楚为什么未能修复,也许与成人的软骨结构一旦破裂即难重塑有关。

骨关节炎时的胶原和蛋白聚糖降解,是由软骨细胞本身合成和释出的蛋白水解酶(金属蛋白酶,MMP)推动的。软骨细胞能产生很多细胞因子和其他炎症介质,如白介素1β(IL-1β),肿瘤坏死因子-α,IL-6,IL-8,一氧化氮(NO),前列腺素等,而由活化MMP促成和进入分解代谢状态。这些作用强烈的酶被激活,超过基质的天然防御作用,终使胶原分解,蛋白聚糖解体。这些分子的碎片则经滑液进入循环,成为检测和评估降解过程的"标志物"。

骨关节炎时是什么因素促使软骨细胞活化和基质降解的,现正澄清中。但可使软骨生物力学性能发生改变的情况,已知能引起骨关节炎,这些情况如:关节损伤,神经病性改变(Charcot 关节)或韧带损伤(前十字韧带或半月板损伤)所致关节负荷失常,关节面协调性(congruity)失常(如发育不良时),老年性肌萎缩等。很多代谢性情况能使骨关节炎更早发生,如有尿黑酸(homogentisic acid)沉积的褐黄病(ochronosis)和有铁质沉积的血色病(hemochromatosis)。基因缺陷影响基质结构,估计也能引起骨关节炎,但是迄今有遗传因素作用的还只有发育不良导致的继发性骨关节炎改变。与软骨结构和生物力学改变有关的发病机制及反馈径路见图287-1。

临床表现

骨关节炎的初期,临床表现寂静无闻,因此很多临床并无症状的病人,放射和病理检查时也能发现骨关节炎改变。即使是在骨关节炎的较后期,由关节镜或间接影像技术(如X线像、磁共振成像〈MRI〉)发现的软骨和骨完整性改变,与临床症状的相关性也很低。现在还不清楚是哪些因素或事项,终使骨关节炎过程在临床明朗化,估计是多方面因素促成的,并由滑膜、骨和周围支持性组织(肌肉、韧带)内病变引起疼痛,而不是软骨本身的受累,因为软骨是无神经配置的组织。

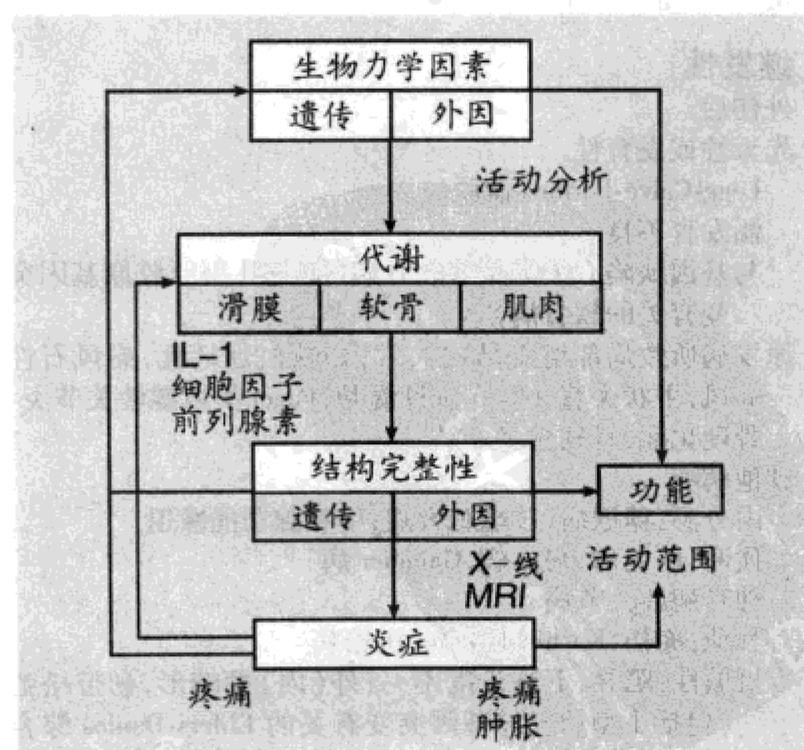


图 287-1 骨关节炎的发生途径。IL-1 = 白介素-1;MRI = 磁共振成像。

疼痛是推动骨关节炎诊断工作的主要症状，开始常只累及一处关节，以后其他关节也相继发生疼痛。病人反映最多的是深在钝痛，并常伴有活动停止一段时间后的关节僵硬（如清晨起床时，从椅中起立时）。动用受累关节可使疼痛加剧，疼痛还可向周围组织放散；在本病早期，休息常使疼痛缓解。病情更重时，疼痛可为持续性，干扰日常活动，影响睡眠，虽经用药亦难解除。但是即使在病情甚重时，也不致有发热、体重减轻、贫血和血沉（ESR）加速等系统症候。

骨关节炎时最常受累的关节是大趾的跗趾（MTP）关节（踇外翻，hallux valgus 或"踇囊炎"，bunion），近端和远端指关节（PIP 及 DIP 关节），拇指腕掌关节，以及髋、膝和腰椎、颈椎等（图 287-2）。有趣的是，其他关节即使是主要载重关节如足踝，一般亦可幸免，除非是在继发型骨关节炎时（表 287-1）。受累关节检查可有压痛、摩擦音和活动受限。关节肿胀可能由于伴有滑膜积液或骨性增大与骨赘。关节失去稳定性则只见于严重病例和膝内结构紊乱，已有一种以上主要支持组织（如前十字韧带、内侧副韧带）受到破坏时。极晚期病例已有明显畸形，受累关节半脱位。虽然骨关节炎被认为是进展不已的病变，最终都会导致关节置换，但亦非一概如此。很多病人病情似能稳定，症状和体征不再加剧，有些甚至确有好转。

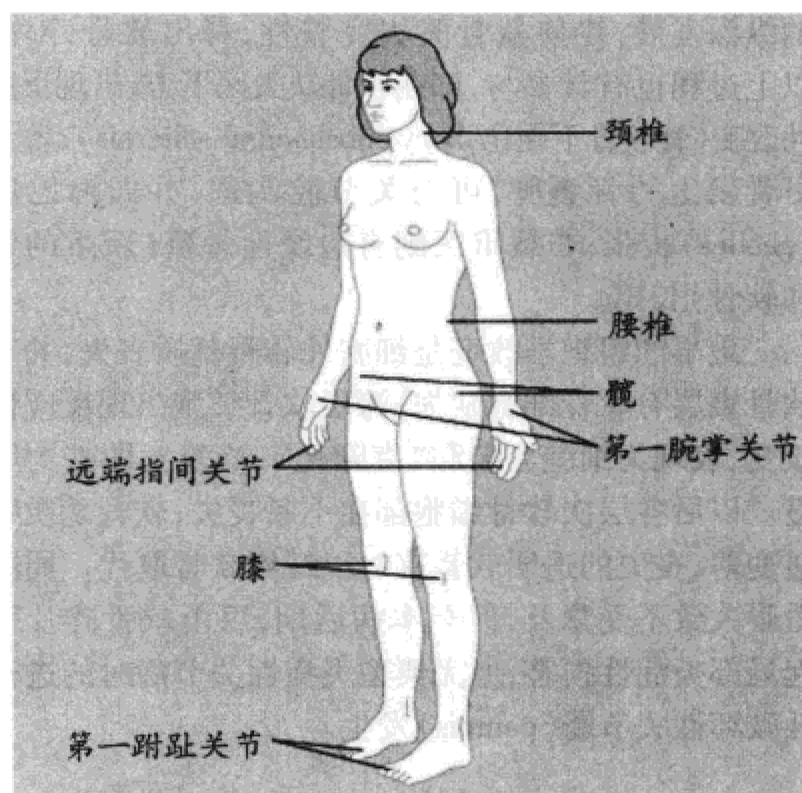


图 287-2 骨关节炎的常见受累关节。

表 287-1

骨关节炎的病因分类

特发性（原发性）
局限性
- 手：Heberden 结节，侵蚀性指关节病
- 足：踇外翻，锤状趾；距舟关节炎
- 膝：膝内、膝外、髌股区间
- 髋：软骨丧失处：离心性（上）、向心性（轴、内侧）、弥漫性
- 脊椎：椎关节，骨赘，椎间盘（椎关节强硬）；韧带，如播散性特发性骨肥厚

其他单个部位：肩，颞颌，腕掌关节
广泛性：包括以上 3 处以上
矿质沉积病
- 焦磷酸钙沉积病
- 羟磷灰石关节病

破坏性（如 Milwaukee 肩）

继发性
外伤后
先天性或发育性
- Legg-Calvé-Perthes 髋脱位
- 骺发育不良
- 与基因缺陷有关的关节软骨病（如与Ⅱ型原胶原基因突变有关的软骨病）

原发病所致局部组织结构失常，如缺血性坏死，痛风石性痛风，甲状旁腺功能亢进性囊肿，Paget 类风湿性关节炎，骨硬化症，骨软骨炎
其他病变
- 内分泌：糖尿病，肢端肥大症，甲状腺功能减退
- 代谢：血色病，褐黄病，Gaucher 病
- 神经病性关节病
- 其他：冻伤，Kashin-Bek 病，沉箱病
- 机械性：肥胖，下肢长度不一；外（内）翻畸形，韧带松弛（包括Ⅰ型原胶原基因突变有关的 Ehlers-Danlos 综合征）

部分参照 Osteoarthritis Diagnostic Creteria Committee, American Rheumatism Association, 1983.

特定关节受累

手

远端指关节（DIP）持续不已的缓渐骨性增大，称为 Heberden 结节，反映有边缘性骨刺发生（图 287-3）。症状也偶有急性发生的，受累关节突见发红而有压痛。关节可因这些改变而发生畸形，出现外侧和屈侧偏移。与此相关的病变侵蚀性骨关节炎时，急性症状反复发作，区别在于受累关节的放射线像上有侵蚀性改变，并有发生骨性关节强硬的倾向。Heberden 结节似有遗传基础，有明显的女性为主的家族性发病趋势（女子发病数 10 倍于男子）。与远端指关节类似的改变，也见于近端指关节，称为 Bouchard 结节（图 287-3）。其他唯一常见受累关节是拇指的腕掌关节，常因运用该处而感疼痛（如湿衣拧干〈洗衣妇手〉和

持物(如用螺丝起子和扭动门上把手时)),手基部可呈方形。

膝

特发性膝部骨关节炎是步行时疼痛的主要原因,患病率与体重直接相关,患者女多于男。股胫关节内侧部分更易受累,引起内翻畸形(弓形腿)。外侧病变时为外翻畸形。近来发现髌股病甚为常见,很多膝痛可能源出于此。但须注意排除其他膝痛病因,包括膝内结构紊乱(如半月板或韧带撕裂,可能引起膝的继发性骨关节炎)、软组织扭伤、黏液囊炎、Baker 囊肿(可与膝的骨关节炎偕发)等。青年妇女务须想到髌骨软骨软化症(chondromalacia patellae)的可能。此症病因尚未明了,但几皆为自限性,估计也不会引起骨关节炎。特发性膝部骨关节炎时,检查受累关节常能发现咿轧音、疼痛和活动范围减低。积液也不少见,但常因液量甚少而难以察觉。

髋

髋关节继发性骨关节炎与先天性(Legg-Calvé-Perthes 病)及发育性病变(股骨头骨骺滑脱,slipped femoral capital epiphysis)有关,久已为人熟知,现在认为髋关节原发性骨关节炎大多是股骨头或髋臼轻度发育不良,致与关节面不合引起的。关节的运用导致骨关节炎的典型改变即进行性软骨变性和继发性骨增生性改变。疼痛常向腹股沟区放散,有时以大腿和膝前症状为主。疼痛位于"髋部"的病人大多实为椎间盘变性类疾病的放散痛,或为腰椎的骨关节炎所致。髋部骨关节炎最先出现的体征是不能内旋,病情继续发展,所有方位的活动都将进一步受限,还可发生明显功能障碍而需手术矫治。



图 287-3 骨关节炎时的典型手畸形。远端指关节可见 Heberden 结节,近端指关节可见 Bouchard 结节。(由 Forbes CD, Jackson WF. Color Atlas and Text of Clinical Medicine. 3rd ed. London:Mosby,2003.)

足

主要累及第 1 跗趾关节,出现骨性肿大和畸形(踇囊炎)。患者女性明显为多,据信与穿鞋时关节承受的异常应力有关。极端病例关节腔破坏,形成所谓"僵踇症"(hallux rigidus),影响正常步行,而需手术矫治。

脊柱

严格说来,脊柱的骨关节炎应只限于带有滑膜的关节(骨突和椎骨钩突关节),由此引起局限性疼痛,刺激附近神经根和以神经根病(radiculopathy)形式出现的放射痛。骨突关节半脱位、椎间盘脱出和骨刺生成所致神经根受压,表现为肌肉软弱、反射减弱、感觉异常或减退。颈部病变时,可因脊髓受累而有长束征(long tract signs),或因椎动脉受累、后部供血不足而引起相关症状。脊柱骨关节炎须与弥漫性骨肥厚鉴别,后者的特征是脊旁韧带明显钙化而脊柱的可动关节则不致受累。

原发性广泛性骨关节炎

3 个以上关节或关节组受累,称为原发性广泛性骨关节炎,最常见于老年妇女。一般是累及手的近端和远端指关节、膝及脊柱关节。现在还不清楚这种受累形式是否代表骨关节炎中的另一亚类,但已有人这样提出。

诊断

实验室检查

骨关节炎主要似为软骨及其周邻组织的病变,而无系统性受累迹象。血沉(SER)一般正常,急性期反应物(acute-phase reactants)也不致增高。血红蛋白及白细胞数皆在正常范围。滑液本身并无炎症反应迹象,白细胞数很少(一般 $<3000/mm^3$),黏滞性佳。偶有软骨碎屑及羟磷灰石(caleium hydroxyapatite)或

焦磷酸钙二水化物(calcium pyrophosphate dihydrate)晶体发现。多数患者皆无类风湿因子,虽有相当一部分老人显示低效价增高,但不能诊断类风湿性关节炎,而是衰老时的常见伴随现象。

关节特有的软骨基质已有发现,并已开发出敏感的检测方法,检查滑液、血清和尿中的这些"标志物"。但要确定它们与病变过程、活动性和疾病状况的关系及其在早期诊断上的应用,尚须深入研究积累更多资料。

放射和影像检查

受累关节X线平片的标志性改变是关节缘骨赘和反映软骨变薄或消失的关节腔变窄,病情进展更甚时,可见以软骨下硬化和骨囊肿为特征的骨反应。有些病人以上病征可能缺少一种以上。

现知放射线像对软骨中的病理改变极不敏感,很多已由关节镜检查证实软骨破坏性改变,但X线片仍为正常。但膝关节屈曲20度时拍摄的膝关节支重像,检查关节腔变窄较为可靠,重复这样的检查,可对一定时间中关节腔变窄情况作出评估。因此总的来说,还须另谋良策,提高敏感度,检查软骨改变。在这方面,MRI作用最为突出,能揭示软骨改变,已广泛用于重大软骨损伤的检查,如半月板撕裂等。进一步改进,还可提高分辨度,增加对水合状况的检测敏感性,这是骨关节炎时最早出现的改变,预计今后利用这一技术,将在评估病情发展中起到重要作用。

正在开发用于骨关节炎性改变的其他检查,还有闪烁摄影和超声等技术。

治疗

骨关节炎病人寻求止痛和躯体功能的改善。由于尚未发现有何治疗能影响人类骨关节炎的基本病变过程(抑制软骨破坏或增强软骨合成),因此治疗还只能侧重在症状缓解上。遗憾的是人们往往对药物治疗寄于过多厚爱,特别是以非类固醇抗炎药(NSAID)为起步治疗,而舍弃发病率更低、可能收到长期效益的物理疗法,主要是由于服药简便易行,也是病人乐于接受的。近来美国风湿病学会已以循证原则,为膝和髋骨关节炎提出循序渐进的治疗方法。

物理疗法

物理和体育疗法虽常被忽视,但确能为病人带来很大效益,一切骨关节炎病人都应列为基础治疗内容。骨关节炎常伴有肌萎缩。由于肌肉能减轻对软骨的负荷,因此保持肌肉功能对保持软骨完整性是至关重要的,并能减轻疼痛。经过适当理疗,肌力和关节活动范围都能得到改善。等长运动(isometric exercises)对受累关节构成的应力作用较小,故比等张运动(isotonic exercises)更为适宜。

冷、热兼用,在解除症状上收到不同程度的效果,也是理疗的重要辅助。经皮神经刺激法对某些病人亦有效验,特别是用于背痛时,也是药物治疗之外另一被看好的治疗方法。

合理安排一天中的休息时段,也是骨关节炎病人常规治疗中的重要辅助。减轻关节负荷,无论是休息还是使用手杖,都能使疼痛减轻而活动时间则得以延长。穿带软垫的鞋(市售跑鞋或步行鞋)也有助于下肢关节症状的减轻。增强肌力的运动能减轻背痛,配置合身的背带支持也能收到类似效果。但是即使是配置合身的支持物,也只能间歇使用,以防腹肌和脊旁肌萎缩。

表 287-2

髋和膝骨关节炎的药物治疗建议

药物疗法*
口服
对乙酰氨基酚
COX-2特异性抑制剂
非选择性NSAID加米索前列醇或质子泵抑制剂†
非乙酰化水杨酸
其他纯镇痛剂
曲马多
阿片类
关节内
糖皮质激素
透明质酸
局部外用
辣椒素
甲基水杨酸

*药物选择须按病人情况,因人制宜。

†发生上消化道不良反应风险增加的病人,可用米索前列醇及质子泵抑制剂。

COX-2 = 环氧合酶-2;NSAID = 非类固醇抗炎药。

由 American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Arthritis Rheum, 2003, 43: 1905 ~ 1915.

药物治疗(表287-2)

对症性解除骨关节炎病人的疼痛,简单镇痛剂如对乙酰氨基酚(acetaminophen)即有良效。特别是对肾脏功能储备减低、上消化道出血风险增加的老人,对乙酰氨基酚尤为适宜,应列为初治的首选药物。如有炎症存在(侵蚀性骨关节炎),或单纯镇痛剂不能使症状得到充分控制,则小剂量(镇痛量)NSAID可能有效。

现在有一种新型NSAID(COX-2抑制剂),能抑制炎症介导的前列腺素生成(环氧合酶-2介导性),而由环氧合酶-1途径介导的结构性前列腺素生成则不受干扰。胃肠毒性似比传统非选择性NSAID小,因此可能比非选择性NSAID更为可取,特别是对胃肠副作用发生风险甚高的病人。[1,2]

对照研究证明:关节内激素注射如果3月1次,最长用到2年,不失为一安全有效的疗法。[3]但是任何一个关节每年关节内注射激素都不能超过3~4次,否则激素将使软骨破坏加剧。系统性应用激素,对骨关节炎的治疗无何作用。膝部骨关节炎时,节关内注射透明质酸,可望得到轻微改善,持续数月。

局部应用P物质抑制剂辣椒素(capsaicin),可使某些骨关节炎病人的局部疼痛得到缓解。现正致力于开发能促使软骨合成或防止软骨降解的药物,可望从中产生治疗本病的下一代新药。举例说,透明质酸关节内注射,可使关节症状减轻。[4]葡萄糖胺(glucosamine)和软骨素(chondroitin)口服尚有争议,但有一份荟萃分析,似提示有效。[5]

矫形手术

关节置换术是半个世纪以来骨关节炎治疗的单项最大进步。内科治疗未能获得最佳效益,仍因苦于疼痛而影响睡眠和活动,以及关节功能明显受限的病人,都可考虑手术。有些肢体对接不良和早期髋和膝骨关节炎病人,可能受惠于切骨术(osteotomy)。多数患者皆为较晚期患者,须作全关节置换。全关节成形术的理想对象是仍保有充分肌力、年龄在60岁以上的病人。年龄较轻的病人进行关节置换,则可遭致失败,主要是由于松弛而使关节植入物长期失效,发生率虽小,但仍不失为一实际风险。对此虽可对关节成形术再作矫正,但失败率亦较高,如将初期关节成形术尽可能推迟,减轻置换关节的负荷,或能防止这种后果。

关节镜手术可用于清除游离体,修复膝、肩(回旋套)和踝关节内病理缺陷。膝部骨关节炎病人关节镜下灌洗(盐水灌洗以清除软骨碎屑),可以解除疼痛。磨损关节成形术(abrasion arthroplasty)(软骨成形术,chondroplasty)曾广泛用于膝的骨关节炎,但并无资料证明此举切实有效,故不宜推荐。

今后展望

今后几年中,骨关节炎的治疗很可能从镇痛剂转为应用能改变病程的药物。这类药物可能包括MMP抑制剂,软骨生长因子,一氧化氮抑制剂,以及可能防止软骨细胞凋亡的药物。此外,生物合成软骨置换和改进全关节置换材料的研究,也在积极推进中。因此今后不但能使骨关节炎时关节变性的发展速度放慢,甚至可能使病变得到恢复。

A 级论证文献

❶Geba GP, Weaver AL, Polis AB, et al. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in osteoarthritis of the knee: A randomized trial. Vioxx, Acetaminophen, Celecoxib Trial (VACT) Group. JAMA, 2001, 287: 64-71.
罗非昔布、塞来昔布和对乙酰氨基酚治疗膝骨关节炎的随机试验。

❷Day R, Morrison B, Luza A, et al. A randomized trial of the efficacy and tolerability of the COX-2 inhibitor rofecoxib versus ibuprofen in patients with osteoarthritis. Rofecoxib/Ibuprofen Comparator Study Group. Arch Interm Med, 2000, 160: 1781-1787.
COX-2抑制剂罗非昔布和布洛芬治疗骨关节炎的疗效和耐受性的随机对比试验。

❸Raynauld JP, Buckland-Wright C, Ward R, et al. Safety and efficacy of long-term intraarticular steroid injections in osteoarthritis of the knee: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum, 2003, 48: 370-377.

长期关节内激素注射治疗膝部骨关节炎的安全性和疗效研究(随机双盲安慰剂对照的实验报告)。
❹Altman R, Moskowitz R. Intra-articular sodium hyaluronate (Hyalgan) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: A randomized clinical trial. Hyalgan Study Group. J Rheumatol, 1998, 25: 2203 - 2212.
关节内注射透明质酸钠治疗骨关节炎(膝)的随机临床报道。
❺Richy F, Bruyere O, Ethgen O, et al. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: A Comprehensive meta-analysis. Arch Intern Med, 2003, 163: 1514 - 1522.
葡萄糖胺和软骨素对骨关节炎(膝)的结构和对症疗效的随机荟萃分析。

推荐阅读

American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Recommendations for the medical management of OA of the hip and knee. Arthritis Rheum, 2003, 43: 1905 - 1915.
美国风湿病学会骨关节炎分会为髋和膝OA内科治疗提出的指导性建议。
Brosseau L, Macleay L, Robinson V, et al. Intensity of exercise for the treatment of osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev, 2003, (2); CD004259.
作者等的研究证明:高强度和低强度有氧运动在改善膝的骨关节炎功能状态上,疗效是相等的。
Pelletier PJ, Pelletier JM, Abramson SB. Osteoarthritis, an inflammatory disease. Arthritis Rheum, 2001, 44: 1237 - 1247.
本文强调骨关节炎是一种炎症性病变,也是选择治疗时必须充分考虑到的。

(王贤才,郭累甫译;曾汉英,胡昌明,吕媛媛 校)

第288章
晶体沉积病

Robert Terkeltaub

体液中各种溶质过饱和,可以不同形式的晶体和结石沉积下来。病理性晶体形成(结晶)(crystallization),可能引起的临床问题,不但在细胞外液(如胆汁和尿路结石),还可发生在某些结缔组织基质中(如动脉粥样硬化时的动脉壁钙化)。痛风时系统性尿酸浓度增高,促使以单钠盐形式出现的尿酸在固定部位沉积下来,包括外周关节的滑膜和软骨,鹰嘴囊,耳轮等处。关节软骨的无血管疏松结缔组织,在老年性特发性软骨钙质沉着症(chondrocalcinosis)、骨关节炎(osteoarthritis)以及这些情况和某些代谢病时的关节内无机焦磷酸盐(PPi)过多时,极易发生钙化。本章将要讨论的是以关节病为突出表现的晶体沉积病,主要如痛风,二氢焦磷酸钙(CPPD)晶体沉积病,羟灰石(HA)晶体沉积病,以及草酸盐晶体沉积的关节症候等。

痛风和高尿酸血症

定义

痛风(gout)是组织中尿酸单钠晶体沉积或尿路尿酸结晶引起的异质性病变。痛风的发生基础是全身尿酸存量显著增高,表现为代谢障碍即高尿酸血症(hyperuricemia)。所谓高尿酸血症,是指血清尿酸水平至少达到该实验室为同性别确定的标准高出2倍SD(标准差)以上。血清尿酸水平随着青春期的到来而增高,此后女性一直较为稳定,至绝经期又渐增高,这与失去雌激素促使肾脏排出尿酸的作用有关。通常成年男子是以血清尿酸 >7.0 mg/dL 为高尿酸血症,绝经期前妇女则为6.0 mg/dL。

流行病学

痛风主要是成年男子的特发性或多因素疾病,发病高峰在年届五旬时,1986年美国男子自报的患病率是每1000名男子中13.6例,女子是每1000名女性中6.4例。过去几十年中,在一些生活水平得到提高的国家中,痛风患病率也在增加。由于寿命延长,又常用可使尿酸水平增高的噻嗪类利尿剂,妇女中的痛风患病率也在增加,特别是与慢性肾功能障碍的联系。有太平洋岛民血缘背景的人,痛风患病率明显高于白人。

至少有5%无症状美国人,成年期间至少有过一次被确定为高尿酸血症。高尿酸血症持续时间和程度,与发生痛风的风险直接相关。但是血中尿酸持续增高,终至发生痛风症状的,只是少数,部分是由于血清尿酸增高幅度大多不大(即血清尿酸水平 <9.0 mg/dL),或只是由于膳食和药物影响而发生的暂时性改变。因此没有痛风的无症状高尿酸血症不能算是疾病。

病理生理学

尿酸是嘌呤化合物降解的正常终末产物(图288-1)。但因尿酸的主要生理盐尿酸单钠(monosodium urate)在结缔组织中的溶解度,正常即接近7 mg/dL(37℃时),而在远端外周关节中,由于温度较低,尿酸溶解度也在不断减低。因此人类"正常"血清尿酸浓度对尿酸晶体沉积来说,安全空间是很有限的。尿酸氧化酶(uricase)能把尿酸氧化为较易溶解的化合物尿囊素(allantoin),但人类像其他高等哺乳动物一样,没有此酶。值得注意的是,以遗传工程方法剔除尿酸氧化酶的小鼠,不但血清尿酸水平明显增高(从约1.0增至约11.0 mg/dL),也会发生严重尿酸性肾结石病,肾功能早年即可受损。

健康男子全身混合(miscible)尿酸存量约1.2 g(范围800~1600 mg),健康女子约为其半。尿酸合

表 288-1

高尿酸血症的病因和分类*

尿酸生成增多
- 原发性高尿酸血症
  - 特发性
  - HGPRT 缺乏(部分和完全性)
  - PRPP 合成酶活性增高
- 继发性高尿酸血症
  - 膳食中嘌呤摄入过多
  - 核苷酸流通增多(如骨髓增生性和淋巴增生性病变,溶血病,银屑病,Paget 骨病)
- ATP 降解加速
  - 酗酒
  - 糖原贮存病(Ⅰ,Ⅲ,Ⅴ,Ⅶ型)
  - 摄入果糖,遗传性果糖耐受不良
- 低氧血症和组织灌注不足
  - 重度劳力
  - 高甘油三酯血症(由于乙酸代谢过多)?

尿酸排出不足
- 原发性高尿酸血症
  - 特发性(与性别及种族背景有关)
  - 家族性幼年性高尿酸血症性肾病
- 继发性高尿酸血症
  - 肾小球滤过率减低
  - 肾小管尿酸回收增多
    - 脱水
    - 利尿剂
    - 胰岛素抵抗(X 综合征)
  - 肾小管分泌抑制
    - 竞争性阴离子(如酮酸中毒及乳酸中毒时)
  - 机制尚未充分明了
    - 高血压
    - 甲状旁腺功能亢进
    - 甲状腺功能减退
    - 某些药物(如环孢素,吡嗪酰胺,乙胺丁醇,小剂量水杨酸盐等)
    - 铅中毒性肾病

* 尿酸生成增多及肾脏尿酸排出减少,单独或共同导致痛风病人的高尿酸血症。根据高尿酸血症发生机制对痛风病人进行分类,有助于未设想到的内在病变的诊断,也有助于治疗方案的拟定。本表提出的分类方案,*原发性高尿酸血症*是指无明显获得性病变如酗酒及利尿剂治疗等情况而发生的遗传性尿酸代谢障碍。

ATP = 三磷酸腺苷;HGPRT = 次黄嘌呤鸟嘌呤转磷酸氨糖基酶;PRPP = 5-磷酸核糖基-1-焦磷酸。

成男子每日平均约 750 mg,膳食中摄入嘌呤时,尿酸生成另行增加。胃肠道通过肠道细胞对尿酸的氧化,每日约可清除尿酸数百毫克,但是这条清除途径,调适性增加的余地有限。摄入无嘌呤膳食的正常成年男子,每天由肾脏排出的尿酸平均约 400 mg,在典型西方膳食情况下,正常排出范围是 250 ~ 750 mg/d。尿酸产生增多时,肾脏尿酸排出可相应提高,但是由于肾脏排出尿酸的生理限度,也使这条尿酸清除途径受到限制。尿酸滤出过多,对肾亦有毒害,后文对此还将深入讨论。因此全身尿酸总存量,正常情况下每天大部分都在更新流通,尿酸平衡的生理窗口是很窄的,也使全身尿酸贮量有可能明显扩增。

很多社会、环境和遗传因素,都能影响尿酸形成和清除。痛风病人中,约 20% 是家族性发生。家族和双生研究提示:高尿酸血症和肾脏对尿酸的处理,都是多基因性状。但对某一位病人来说,他的高尿酸血症和痛风可能是尿酸生成和排出的单一或联合病变造成的(表 288-1)。当然也有少数病例的痛风,是单以尿酸生成过多为其主要病因。痛风病人最常见的缺陷是尿酸排出不足,但其机制现仍不详。近来克隆到的肾脏尿酸运载蛋白(renal urate transporters),包括 URATI 等,可能有助于破解这种常见现象的分子基础。

肾脏对尿酸的处置失常

几乎所有血浆尿酸都在肾小球滤过,95% 以上滤出量都在肾小管回收(分泌前回收)。以后近端肾小管再把滤出量的约 50% 分泌出来,尿酸排出大多即出于此。分泌后肾小管回收滤出尿酸量约 40%,是肾脏对尿酸处置的主要机制。肾小球滤过率减低,遗传和水合状态,各种有机酸(如酮酸和乳酸)、药物及外源性毒素(如铅)影响,以及肾小管对尿酸的处置等,都能影响肾脏对尿酸的排出(表 288-1)。可能肇事的药物如利尿剂,环孢素,小剂量乙酰水杨酸等(表 288-1)。痛风病人常伴有其他影响肾功能的疾病(如高血压),也可使肾小管对尿酸的回收增加。有相当一部分既有高尿酸血症又有原发性痛风的病人,有"X 综合征"(即代谢综合征),核心因素即胰岛素抗性(insulin resistance)。X 综合征时,胰岛素抗性导致腹部(脏器)肥胖,葡萄糖耐受不良,血脂异常。X 综合征与特发性高血压及动脉硬化也有强烈相关性。正常情况下,胰岛素促使肾小管钠 - 氢交换,从而有利于氢的分泌和钠、重碳酸盐、氯化物和某些有机酸(包括尿酸)的回收。因此 X 综合征时的胰岛素抗性,与肾脏尿酸回收增多有关。X 综合征时的Ⅳ型高脂血症也能促使尿酸生成增多,这是由于来自甘油三酯的乙酸增多所致。

尿酸生成增多

嘌呤核苷酸(purine nucleotides)代谢时尿酸生成

图288-1　细胞内嘌呤代谢和尿酸生成途径。嘌呤核苷酸合成与称为“新合成”和“补救性”生化途径密切相关。“新合成”途径时，嘌呤环由小分子前体物合成，逐步添加到由5-磷酸核糖基-1-焦磷酸(PP-ribose-P)提供的核糖－磷酸主干上。新合成通路的最先反应是由氨基磷酸核糖基转移酶(AmidoPRT)催化的，此反应是通过拮抗互动对通路进行调节的主要部位，涉及含量相对丰厚的嘌呤核苷酸产物的抑制，以及正常相对稀缺的PP-核糖-P的激活。通路在肌苷一磷酸(IMP)处分支，产生腺苷一磷酸(AMP)和鸟苷一磷酸(GMP)及其衍生物。嘌呤核苷酸生成也能在通路远端部分进行调控，控制腺苷酸和鸟苷酸衍生物的形成。在“补救”通路上，由IMP,GMP和AMP流通产生的预成嘌呤基次黄嘌呤、鸟嘌呤和腺嘌呤直接与次黄嘌呤鸟嘌呤转磷酸核糖基酶(HGPRT)及腺嘌呤转磷酸核糖基酶(APRT)缩合。嘌呤－碱基补救和嘌呤合成因素PP-核糖-P供应和核苷酸产物浓度，对两条通路都是共同的。由核酸和游离嘌呤核苷酸产生尿酸的分解步骤，涉及次黄嘌呤和黄嘌呤通过嘌呤核苷中间物的降解。由核苷酸流通形成的次黄嘌呤，部分转入肝脏，由黄嘌呤氧化酶(XO)逐步反应催化为尿酸，其余则由HGRPT补救。此举意在抑制新合成通路，因为HGRPT和APRT对PPRP的亲和性大于氨基PRT(AmidoPRT)，碱基补救使PP-核糖-P浓度减低，而HRPT的核苷酸终末产物和APRT反应直接抑制氨基PRT。临床上PP-核糖-P合成酶遗传性突变或调节缺陷时，此酶活力增高，即可发生高尿酸血症。HGPRT缺乏时血尿酸增高，是由于次黄嘌呤和鸟嘌呤转化为尿酸增多，新合成通路活力也因抑制性核苷酸生成减少和用于氨基PRT反应的PP-核糖-P增多而代偿性增加。临床上ATP分解净增，可因XO底物生成增多和氨基PRT释出抑制而使血尿酸增高。在某些情况下(如严重缺氧和组织缺血以及遗传性果糖耐受不良时)，可因肌肉和肝中ATP的净分解而迅速发生高尿酸血症(表288-1)，饮酒过多时则因对肝ATP储备要求的增高(以利乙醇代谢)而致慢性高尿酸血症。别嘌呤的治疗作用，则是由于阻断XO催生的尿酸形成，提高次黄嘌呤的补救，抑制新合成活力。它对嘌呤排出的减低作用，比单由尿酸形成抑制估计的要高。ADA＝腺苷脱氢酶；AK＝腺苷激酶；5′NT＝5′-核苷酸酶；PNP＝嘌呤核苷磷酸化酶。

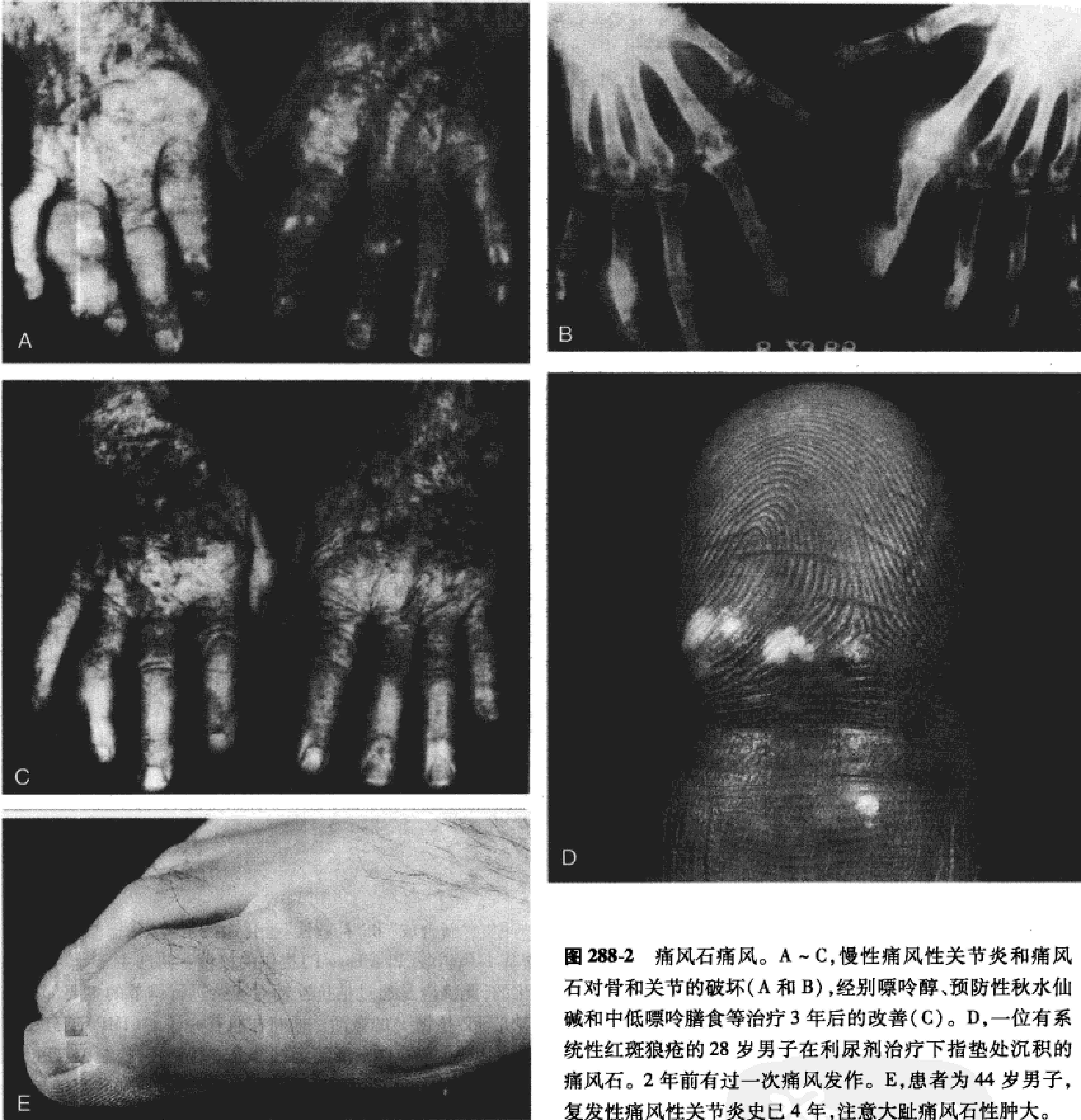


图 288-2 痛风石痛风。A～C,慢性痛风性关节炎和痛风石对骨和关节的破坏(A 和 B),经别嘌呤醇、预防性秋水仙碱和中低嘌呤膳食等治疗 3 年后的改善(C)。D,一位有系统性红斑狼疮的 28 岁男子在利尿剂治疗下指垫处沉积的痛风石。2 年前有过一次痛风发作。E,患者为 44 岁男子,复发性痛风性关节炎史已 4 年,注意大趾痛风石性肿大。

途径如图 288-1 所示。有关尿酸合成途径中运作失常的临床意义和别嘌呤(allopurinol)的治疗机制,在该图说明中亦有阐释。痛风病人中,约 10% ～20% 尿酸生成过多。约 10% 痛风病人的尿酸生成过多,可以很快证实,即在摄入典型西方膳食的情况下,收集 24 小时尿液测得的尿酸排出量在 800～1000 mg/d 以上。饮酒是促使尿酸生成增多,造成高尿酸血症的特别常见因素(表 288-1,图 288-1)。有些酒精饮料中嘌呤含量高,也是原因之一。此外,饮酒过多还可使肝脏对三磷酸腺苷(ATP)的分解增多,增加尿酸生成。乙醇可使乳酸生成增多,这又可使尿酸的排出减少。尿酸生成过多,还常见于几种以细胞和核酸流通率增加为特征的遗传和获得性疾病(表 288-1)。还有一小部分病人的尿酸生成过多,是由于调节嘌呤核苷酸合成机制的遗传性障碍(表 288-1,图 288-1)。

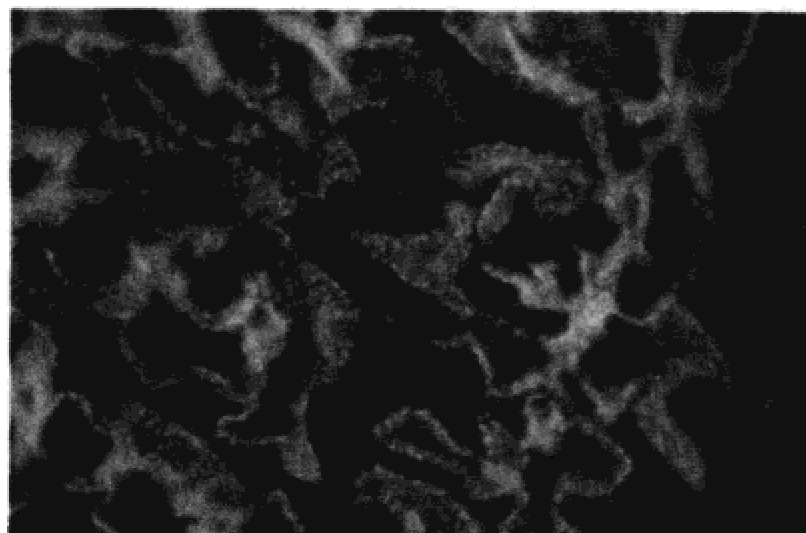


图288-3　急性痛风性关节炎时，滑液中白细胞吞噬的尿酸钠一水化物晶体(偏振光检查)

痛风时尿酸在组织中沉积和炎症性病变的发生机制

尿酸晶体沉积(痛风石)和单个尿酸结晶形态，分别见图288-2和图288-3。痛风石(tophi)一般发生在有骨关节炎的指(趾)关节，提示结缔组织基质结构和尿酸晶体沉积的可能作用。尿酸结晶沉积尤易发生在第一跖趾(MTP)关节，可能也与此处易致反复轻微损伤有关。镜下尿酸晶体痛风石性沉积，常在首次痛风发作时，在滑膜出现，也可由软骨中检出。利尿剂、饮酒和启用抗高尿酸血症药物等情况时，血清尿酸水平的突发增减，可以促使尿酸晶体由痛风石中释出(这是晶体在痛风石性沉积中的封包改变所致)。游离尿酸晶体的促炎作用强烈，它能激活滑膜内衬细胞和白细胞，激起多种炎症级联反应。但也有些痛风者，尿酸晶体出现在无症状的跖趾和膝关节，它们从未在急性发作时被累及，或者是在痛风急性发作间歇期，出现在这些部位的未发炎关节。这些情况再次说明尿酸在组织中沉积可以是无症状的。

尿酸结晶激活细胞，部分是由于对信号转导通路的非特异性激活(如对丝裂原活化蛋白激酶的激活)，促使细胞释出花生四烯酸由环氧合酶和氧合酶衍生的代谢物，以及肿瘤坏死因子-α、白介素-1(IL-1)和IL-8等细胞因子。中性粒细胞进入关节是激起急性痛风性关节炎的核心环节，秋水仙碱的预防和治疗作用，可能主要就是通过对中性粒细胞－内皮细胞相互作用施加的影响取得的。IL-8和与此密切相关，与IL-8受体CXCR2(包括GRO-α)结合的趋化因子，在引起和保持急性痛风性炎症时中性粒细胞的进入上似起关键作用。急性痛风发作常为自限性，一般历时7～10日，可能是关节内促炎和抗炎介质平衡失调引起的。受累关节中，可能会有轻度滑膜炎持续存在。但痛风时的炎症机制，特别是未治病例，可使滑膜慢性增生，引起软骨丧失和骨质侵蚀。

临床表现

痛风的典型表现是反复发生急性关节炎，特征是关节和关节周围炎症疼痛常极剧烈，皮肤潮红水肿，有如细菌性蜂窝织炎。急性痛风性关节炎一般是单关节或寡关节性，始终累及第1 MTP关节的，称为**足痛风**(podagra)。急性关节痛风也有，特别是老人和以环孢素治疗的移植病人。以上表现还可伴有明显的系统性白细胞增多和体温增高，有如脓毒感染。痛风时的慢性痛风性炎症和增生性、侵蚀性关节炎，还可能类似风湿性关节炎。痛风石(图288-2)不但累及滑膜和关节软骨，还可见于软骨下骨和软组织如鹰嘴囊、第1 MTP关节囊和耳轮。痛风时可以发生鹰嘴黏液囊炎(olecranon bursitis)，但鹰嘴囊痛风石临床常静寂无闻。尿酸性尿路结石是痛风的常见症候，特别是尿酸产生过多的酸性尿时。尿路尿酸排出过多，还能激起草酸钙结石病。以生理性pH时尿酸单钠在肾髓质沉积为特征的间质性肾病(interstitial nephropathy)，现在已是痛风的罕见并发症，主要是受惠于高血压和高尿酸血症的发现及处理上的进步。

成年早期起病的痛风(有时伴有痛风石性晶体沉积)和尿酸性尿路结石的高发率，是次黄嘌呤－鸟嘌呤转磷酸核糖基酶(HGPRT)部分缺乏和5-磷酸核糖基-1-焦磷酸(PP-ribose-P)合成酶活力轻度增高的共同临床表型。重度HGPRT缺乏时则有痉挛状态(spasticity)，舞蹈样手足徐动症(choreoathetosis)，精神发育迟缓，自残(Lesch-Nyhan综合征)等表现。有些人可因PP-核糖-P合成酶调节缺陷而有感觉神经性耳聋和神经发育缺陷。HGPRT和PP-核糖-P合成酶都是X连锁基因，故纯合子男性受累时，携带状态女性以绝经后痛风及尿路结石为其表型。青春期前男孩如有高尿酸血症，都应注意是否为这些酶中的一种缺陷所致。

诊断

根据上述急性痛风性关节炎或尿路结石的典型表现，结合过去或当前高尿酸血症证据，即高度提示痛风。但血清尿酸水平可有波动性，急性痛风发作时

常为正常。急性痛风时的滑液,常能见到白细胞增多和其他非特异性关节炎症表现。注意痛风可能酷似脓毒性关节炎,反之亦然,有时游离和细胞内尿酸(或 CPPD 晶体)是脓毒性关节感染时作为关节炎症和继发影响而出现的。因此在诊断上必须强调关节穿刺和以适量滑液进行晶体分析的重要性,有些病例还须注意排查关节感染(图 288-4)。如图 288-3 所示,绝大多数痛风性关节炎病人,滑液湿片补偿偏振光镜检都能发现尿酸结晶(负性双折光的针形亮晶体,很多都在中性粒细胞内)。CPPD 晶体的双折光性虽比尿酸晶体弱,并常为菱形,但也可能为杆状,并在细胞内,故与尿酸结晶相似。因此排查正性双折光 CPPD 晶体,也须作补偿偏振光镜检,其他可能有助于治疗决策的诊断检查,还有 24 小时尿中尿酸测定,和放射线检查关节痛风的典型痛风石性改变。痛风时的有些放射线改变如边缘锐利而突起的骨侵蚀,就与 CPPD 沉积病和类风湿性关节炎时显然不同。

预防和治疗

急性痛风的治疗主要目标是迅速而安全地解除疼痛性炎症发作。较长期治疗目标与此相关但又显然不同,即限制急性痛风性关节炎复发,防止尿酸单钠晶体沉积和尿路结石对组织造成的病废后果,及时发现和处理常与痛风偕发的内科病变(如高血压,肥胖,血脂增高,酗酒,慢性肾功能障碍,以及可能发生的甲状腺功能减退等)。排尿酸药(uricosuric drugs)和别嘌呤醇虽可使血清尿酸水平减低,但并无抗炎作用。不仅如此,这些减少尿酸的药物,也不宜在急性痛风的炎症期启用,否则常使关节炎更为加剧。

急性痛风性关节炎

非类固醇抗炎药(NSAID)和其他某些疗法,特别

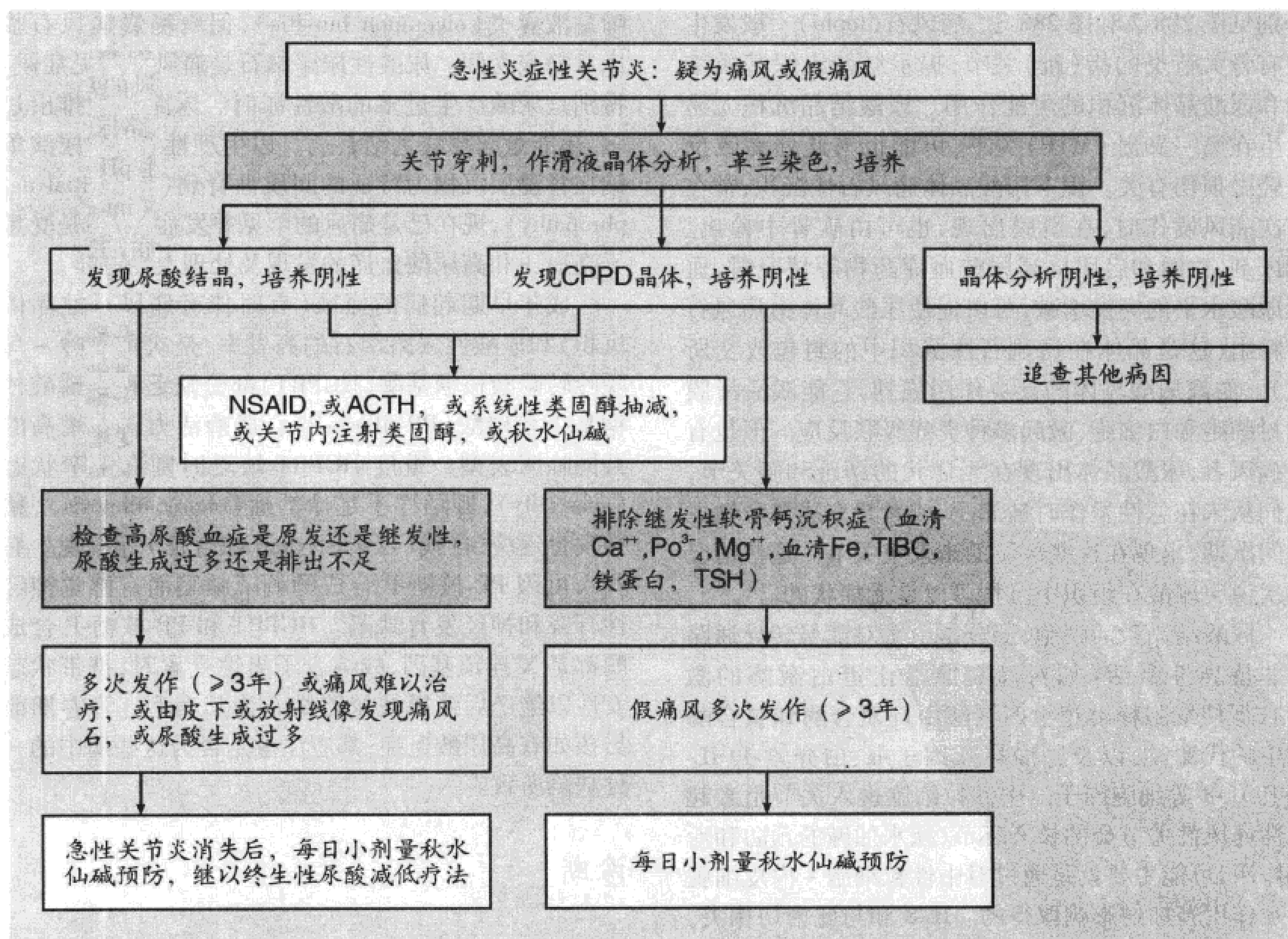


图 288-4 急性痛风性关节炎和假痛风的临床诊疗途径,详见正文,此处着重强调关节穿刺和滑液分析在诊断上的重要性。ACTH = 促皮质素;CPPD = 焦磷酸钙二水化物;Gm = 革兰(染色);NSAID = 非类固醇抗炎药;Sub-Q = 皮下;TIBC = 总铁结合量;TSH = 促甲状腺素。

是在起病1~2日内启用时,对急性痛风性关节炎一般都有良效(图288-4)。如吲哚美辛(indomethacin)治疗急性痛风,就不失为物有所值的NSAID疗法(50 mg每日3~4次,2~3日后迅速抽减,不出1周,即应停药)。萘普生(naproxen)(375或500 mg口服,每日2次)或舒林酸(sulindac)(150或200 mg口服每日2次),亦可备选。环氧合酶-2(COX-2)选择性NSAID治疗痛风,特别是对接受抗凝药或有明显胃肠道危险因素的病人,截至本文发稿时,尚未见到循证研究资料。无论COX-2选择性和COX-2非选择性NSAID,都有发生明显肾功能障碍的可能。单关节性痛风性关节炎的急性治疗,还有糖皮质素酯关节内局部注射。无论此前急性发作时间长短,这样的治疗对单个大关节受累的病例,都是安全而实用的。此前肾上腺未被抑制的病人,合成促皮质素(ACTH)亦为极佳选项,特别是其他用药须予禁忌或急性多关节性痛风时。足痛风的典型疗法是ACTH 25 USP(美国药典)单位,皮下注射。较大关节受累和多关节性痛风时,ACTH 40 USP单位肌注,或静脉缓注,一般1剂即能奏效,个别病例可能须用2剂。ACTH治疗急性痛风,疗效迅速而可靠,似与ACTH的外周抗炎作用和诱导肾上腺糖皮质素释出有关。治疗急性痛风也可系统应用抗炎剂量的皮质激素,如泼尼松口服,始量至少须用到30 mg/d,一般是60 mg/d,以后14日中不断抽减。重型病例还可短程静注甲泼尼龙(methylprednisolone),剂量可用到泼尼松的一倍,亦可收效。

小剂量秋水仙碱(如肝、肾功能正常时0.6 mg,每日2次),可用作NSAID、ACTH和皮质激素的辅助,治疗痛风严重或顽固性急性发作,还可能有助于主要抗炎疗法停止时临床反弹的预防。为了及早消除急性痛风的复发,还要交代病人:一旦出现发作在即的预警症状时,立即小量口服秋水仙碱(如0.6 mg1~3小时1次)或选用一种NSAID。口服较大剂量秋水仙碱作为急性痛风性关节炎基本疗法的作法现已失宠,因为秋水仙碱的疗效/毒性比,一般都在NSAID、糖皮质激素和ACTH之下。以静注方法应用秋水仙碱,一般也不提倡。肾功能障碍和有肝胆病变的患者特别是老人,即使静脉注射小量(<2 mg)秋水仙碱,也有可能发生致死性骨髓抑制。

非痛风发作期和慢性痛风及高尿酸血症的治疗

秋水仙碱0.6 mg每日1~2次,可以预防急性痛风复发,但小剂量NSAID可能也有此效。如图288-4所示,有些资料支持对痛风病人作降尿酸治疗。但是痛风时的抗高尿酸血症疗法潜含毒性,且须延续终生,因此是否做此治疗,应从风险得失上,因人制宜,细加权衡。有些人无需动用抗高尿酸血症药,只需戒酒,改用另类降压药代替噻嗪类或加强减肥,即可使血尿酸水平恢复正常。为治疗X综合征(代谢综合征)而倡用的低糖食谱,也可使此时伴有的高尿酸血症大为减低。但限制嘌呤的膳食一般都不适口,而其使血清尿酸水平减低的作用,一般也不到1 mg/dL。急性发作时,某些嘌呤含量丰富的食品(如动物脏腑)如被确定是急性发作的激发物,应建议禁食。

已确诊痛风的病人,已被认可的抗高尿酸血症药物治疗指征是:(1)急性痛风发作频仍(每年3次以上);(2)发生的急性痛风很难安全处治,如多关节痛风和与移植物有关的痛风,或有慢性肾功能障碍证据;(3)皮下或关节内有痛风石沉积;(4)已证实尿酸生成过多。降尿酸疗法的常见副作用是激起痛风发作,初治数月中,尤易发生。因此降尿酸疗法开始后应预防性服用小量秋水仙碱(0.6 mg每日1~2次),一般持续6月。但肾功能减低病人长期服用常规预防量秋水仙碱,可能发生近端肌病(可逆),并常伴有血清肌酸激酶水平增高,还可能发生严重骨髓抑制。因此肾衰竭时秋水仙碱口服量应减为每2日0.6 mg,血清肌酐3.0时,口服量须减为每3日0.6 mg。

减少全身尿酸总存量,缩小痛风石,减少发生尿酸过饱和性沉积风险,最好的方法是使血清尿酸水平长期减低至6 mg/dL以下。但已有明显肾功能障碍(肌酐清除率<60)的病人,除非降尿酸药用到中毒剂量,一般是很难使血清尿酸及时降到这样水平的。排尿酸药如丙磺舒(probenecid)和磺吡酮(sulfinpyrazone)(以及苯溴马隆〈benzbromarone〉,但美国尚无此药)都能抑制肾小管对尿酸的回收,而使尿酸排出增多。广泛应用的黄嘌呤氧化酶抑制剂别嘌呤醇,则能抑制尿酸的合成(图288-1)。

排尿酸药是治疗肾脏尿酸排出正常的痛风病人的一线药物。尿酸排出增多,曾有尿酸结石史,或有

肾功能障碍的病人，别嘌呤醇是一线治疗药。本品可以每日服药1次的方案用药，促使痛风石消融的作用，比排尿酸药快。因此很多医生更愿选用别嘌呤醇，无论病人是尿酸生成过多还是排出不足。别嘌呤醇常有瘙痒和皮炎等轻度变态反应。约半数病人可以对别嘌呤醇成功脱敏，或改用奥昔嘌呤（oxypurinol），后者是别嘌呤醇的主要活性代谢物。但别嘌呤醇比排尿酸药更易发生危险性较大的不良反应。如别嘌呤醇肝中毒时发病率就较高，有时甚至是致死性的，而别嘌呤醇过敏综合征的表现则常有发热、嗜酸性粒细胞增多、皮炎、肝酶增高、肾衰竭等症候，有时还有血管炎。肾功能减低病人，发生别嘌呤醇过敏的风险大为增加。因此这些人的别嘌呤醇用量，应按肌酐清除率减低度，由每日300 mg的常用量相应下调。

明显高尿酸血症，迅速发生痛风石，以及痛风石处治困难，是移植病房应用环孢素时经常面临的问题。血管紧张素-1受体阻滞剂氯沙坦（losartan），除降压外，还有排尿酸作用，肾功能不良病人接受环孢素治疗时，可以本品辅助别嘌呤醇，减低血清尿酸水平。●氯沙坦降尿酸的临床作用，似以每日口服50 mg时最大，这是选择性作用，因为厄贝沙坦（irbesartan）无此作用。但当血清尿酸在较低水平建立新稳态后，氯沙坦的排尿酸作用似亦随之减低。

某些癌症病人进行胞毒性化疗时，肾小管内发生的急性尿酸大量沉积，可能造成灾难性后果，故须预防性应用别嘌呤醇。但是总体来说，单是高尿酸血症，还与发生有临床意义的肾病无关。对无症状高尿酸血症，固然应从其成因上进行诊断性考虑，但对无症状高尿酸血症施加治疗则无必要，除非已有慢性尿酸生成过多的证据。

预后

发现痛风是很重要的，因为它常引起疼痛和破坏性关节病及尿路结石病，同时痛风又常伴有各种潜含严重后果的内科病变。所幸痛风的炎症性症候大多都能得到满意处治，而矫治高尿酸血症又常能使本病的很多长期后患得到有效防止和恢复。

今后展望

继续开发别嘌呤醇外其他降尿酸药和现有排尿酸药的应用，有助于顽固性痛风病人的治疗。但有肾衰竭又对别嘌呤醇过敏的痛风病人，处理可能很难。因此重组尿酸氧化酶（recombinant uric acid oxidase）输注对这些病人收效如何，是很令人关注的。

软骨钙化：CPPD晶体沉积病和关节HA晶体沉积

定义

含钙晶体沉积在软骨胞周基质，常以CPPD形式出现，此病称为**软骨钙质沉着症**（chondrocalcinosis），**焦磷酸盐关节病**（pyrophosphate arthropathy），伴有急性关节炎时则是**假痛风**（pseudogout）。在生长软骨和骨中沉积的矿相，碱性磷酸钙（BCP）HA晶体，也

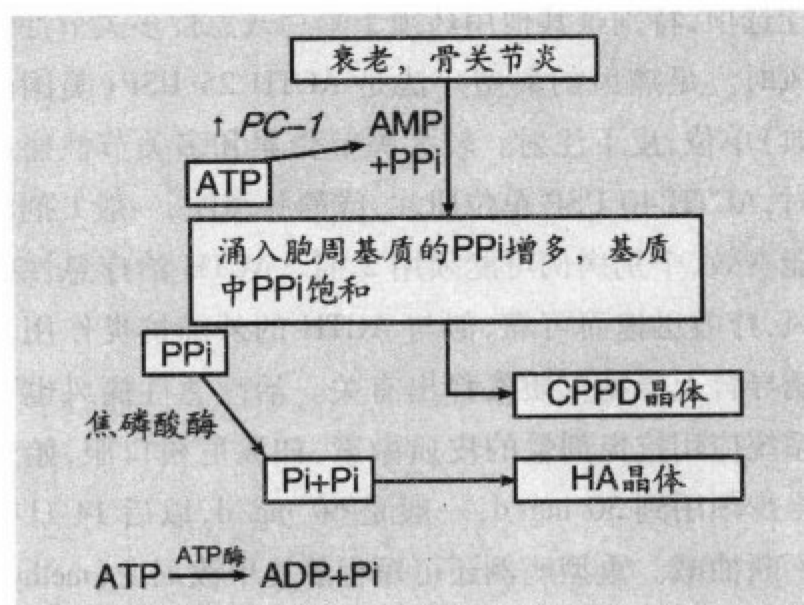


图288-5 衰老和骨关节炎时无机焦磷酸盐（P_i）依赖性促使焦磷酸钙二水化物（CPPD）和羟磷灰石（HA）晶体沉积机制的设想。三磷酸腺苷（ATP）和Pi代谢及无机磷酸盐生成在软骨钙质沉积中的作用亦有表示。按此模型，老人特发性CPPD沉积病时衰老软骨和骨关节炎软骨中PPi生成过多，部分是由核苷三磷酸焦磷酸水解酶（NTPPPH）活力介导，部分亦由NTPPPH同工酶PC-1介导。老人特发性软骨钙质沉积症时，软骨PPi和NTPPPH平均水平比正常高出1倍。如本章"推荐阅读"所列文献之一（Terkeltaub R，2002年）中指出的，半月板钙化处，机体PC-1是明显上调的，而PC-1不但直接诱导PPi增高，体外试验还诱导软骨细胞基质钙化。HA晶体沉积，则取决于细胞外底物PPi的可供量和三磷酸腺苷酶（ATPase）活力，还取决于其他因素如局部须有相当浓度Mg^{2+}等，这与CPPD沉积不同，在此模型中它可能是受到刺激的。AMP＝腺苷一磷酸。

能沉积在关节软骨中。HA及其关系密切的BCP晶体在关节周围组织以及软骨外其他部位如回旋套(rotator cuff)和肩峰下囊的沉积(钙化性腱炎和黏液囊炎),也可以疼痛性炎症症候出现。

流行病学

放射和尸检研究证明:膝软骨钙沉积症约见于15%65岁老人;85岁以上老人中,半数以上有之。美国有CPPD沉积的老人,大多是原发(特发)性病变。骨关节炎病人软骨和滑液研究提示常有HA晶体物质存在,并常有CPPD晶体偕在。关节腔内HA结晶物的存在,似与骨关节炎的轻重直接相关。

病理生理学

关节软骨与生长板(growth plate)软骨不同,已特化为不再进行基质钙化。但是生长软骨的软骨细胞分化,与变性和衰老软骨的某些特征相同(包括增生、肥大和凋亡等灶区),似能刺激关节软骨钙质沉着。软骨细胞促使胞周基质矿化的能力,还取决于钙、无机磷酸盐(Pi)、PPi浓度,这些溶质的溶度积(solubility products),以及胞外基质和其他促矿化因素如组织(2型)转谷氨酰胺酶和因子ⅩⅢa转谷氨酰胺酶组织型的某些改变。衰老和骨关节炎软骨中,PPi生成性核苷三磷酸焦磷酸水解酶(NTPPPH)同工酶(如PC-1)活力和PPi都明显增多(图288-3)。软骨ATP浓度和Pi生成性三磷酸腺苷酶及焦磷酸酶(后者还可使PPi降解)活力水平,都可促使HA晶体形成(图288-5)。但骨关节炎时软骨中沉积的HA晶体,似非完全由软骨细胞直接产生。骨关节炎软骨中的HA晶体物,有些是由包埋在软骨中的骨碎片衍生的。

与CPPD晶体沉积有关的几种代谢病(表288-2),可能有助于软骨钙质沉积,部分是由于它使关节内PPi过多所致。这些代谢病包括低磷酸酶血症时作为PPi降解酶的组织非特异性碱性磷酸酶遗传性缺乏,血色病(hemochromatosis)时组织中焦磷酸酶抑制物铁的获得性过多,以及低镁血症时焦磷酸酶辅因子镁缺乏等。甲状旁腺功能亢进时继发软骨钙质沉着症,似乎不只是由于血钙增高,还与甲状旁腺激素(PTH)对关节软骨细胞的激活能力增强有关,致使软骨细胞发生改变,正常情况下它是表达PTH/PTH相关蛋白受体的。

CPPD和HA晶体能刺激软骨细胞和关节内白细胞,晶体转移到滑膜,则能促进结缔组织降解酶的表达,还能激起炎症,从而促使软骨降解和骨关节炎加剧。前面谈到过的痛风时很多机制,也能引起与CPPD和HA晶体沉积有关的炎症症候。

临床表现

CPPD沉积病的临床表现及其原发和继发病因归纳如表288-2。像痛风一样,CPPD沉积病时疼痛剧烈的滑膜炎(假痛风)急性发作,可能是由轻微外伤或间发性内、外科病激起的。滑液中白细胞数明显增多,白细胞内CPPD则是假痛风时最易由补偿偏振光显微镜检查发现的改变。CPPD沉积症患者还可以关节积血出现,常在外伤后发生,膝部居多。有些CPPD病人出现"假类风湿性"关节改变,系局部滑膜和关节周围腱鞘增生所致。滑膜内衬细胞不但吞噬CPPD,还吞噬HA晶体,溶酶体对这些晶体的分解,即可促使滑膜增生,此过程部分是由晶体钙溶解推动的。

CPPD沉积病又可以慢性变性关节病出现,通常累及那些原发性骨关节炎时一般不致受累的关节,如掌指关节,腕,肘,盂肱关节等。CPPD晶体集中沉积还可发生在肌腱,韧带,黏液囊等处,骨亦偶见。肌腱(如跟腱,三头肌,闭孔肌)CPPD沉积一般细小,放射线像上为线样。但黄韧带内沉积的CPPD可能较大,发展可致腕管狭窄和脊髓病。同样,肌腱中CPPD沉

表288-2

CPPD晶体沉积病的常见病因和临床表现

CPPD晶体沉积病的病因

- 高发率
  - 与衰老有关的特发性(最常见)
  - 已确诊骨关节炎的并发症
  - 关节机械性损伤或膝关节半月板切除术后的远期后果
- 次发率
  - 家族性
  - 与系统性代谢病有关(甲状旁腺功能亢进,血色病,血镁减低,黏液水肿性甲状腺功能减退,褐黄病)

CPPD晶体沉积病的常见临床表现

- 无症状或意外发现(如无症状性膝关节纤维软骨钙质沉着)
- 急性复发性单关节炎("假痛风")(如膝,腕等)
- 慢性变性关节炎("假骨关节炎"或"假神经病性关节炎")
- 复发性急性关节积血
- 腕管综合征
- 黄韧带受累(有可能引起椎管狭窄和脊髓病)

CPPD=焦磷酸钙二水化物。

积也能引起腕管综合征。

家族性 CPPD 沉积病已在一些国家和种群中见到，包括西班牙、捷克、荷兰、法国、英国、德国、瑞典、比利时、美国、加拿大、智利、日本等。在英国 CPPD 宗族中，儿童时期屡发惊厥与以后发生 CPPD 沉积病强烈相关。家族性软骨钙质沉着可能以西班牙发生较多。据认为，源出西班牙的突变，在 17 世纪时，可能通过战争和商业途径，经欧洲蔓延到南美。家族性 CPPD 沉积症的遗传方式和临床表现不一。有些家族表现为早发性多关节炎，可能包括强直性脊椎炎和骶髂关节病。有些家族则是迟发性软骨钙质沉着症，而与常见的特发性 CPPD 沉积病无异。分布在几个地域的家族性 CPPD 病遗传素质，已知与染色体 5p 内 *ANK* 基因区连锁。ANK 对 PPi 似起膜通道作用。

与尿酸和 CPPD 沉积情况不同，由于 HA 晶体沉积所致急性滑膜炎不常见。但急性炎症性综合征如假痛风，可能伴有 HA 晶体在关节周围如肌腱、韧带和软组织等处沉积，某些外伤后病变和系统性自身免疫病如硬皮病及皮肌炎时，即可有此情形。与 HA 有关的肩回旋套腱炎和肩峰下囊炎常见。还已报道回旋套撕裂引起的非炎症性综合征和关节内 HA 及相关 BCP 晶体物含量丰厚的软骨明显变性。这种称为**套撕裂性关节病**（cuff tear arthropathy 即**Milwaukee 肩综合征**）的病变时，晶体沉积可能有明显致病作用。

诊断

由于 CPPD 沉积还能引起其他几种病变（表 288-2），因此确切诊断至关重要。衰老性特发性 CPPD 沉积病是最常见的。50 岁前诊断 CPPD 沉积病，特别是 CPPD 沉积甚广时，应立即想到代谢和家族性病变（表 288-2）。以补偿偏振光显微镜术从滑液或组织中发现 CPPD 晶体（见前文，痛风与假痛风区别），是确诊此症的依据。CPPD 晶体出现和数量，可随存量而改变。注意须以不含钙螯合抗凝剂收集的相对新鲜样本精心测定。

新诊断为 CPPD 病患者的全面实验室检查包括血清钙、磷、镁、碱性磷酸酶、铁蛋白、铁和总铁结合量、促甲状腺素等水平。疑有 CPPD 沉积病的关节炎病人，放射线筛查可拍摄两膝前后位像，骨盆前后位像（检查耻骨联合是否受累），以及两手（含两腕）的后前位像。软骨钙质沉积症时，一般都是线样沉积，CPPD 沉积病时，放射线筛查未必能由这些部位检出。除软骨钙沉积病外，其他可由放射线征提示的诊断有软骨下囊肿形成，腕部韧带变性所致舟月距离增宽，髌股关节腔变窄（常为孤立性，髌骨贴附股骨）等。

HA 晶体沉积可由钙化放射线征发现。但与尿酸和 CPPD 晶体不同，HA 晶体不是双折光性的。茜素红（alzarin red）染色，滑液细胞中 HA 晶体为小球状。但要肯定是 HA 晶体沉积，可能尚须专门技术处理，如透射电镜检查术（transmission electron microscopy）等。

预防和治疗

与由某些代谢病（如甲状旁腺功能亢进，低镁血症性病变等）所致继发性 CPPD 沉积病不同，特发性 CPPD 沉积病尚无特效疗法。但对已确定为继发性 CPPD 沉积病的病因施加适当治疗，在防止软骨变性上可能收到何等效益，现仍未详，因为能由放射线检查发现的软骨钙质沉积症，CPPD 沉积一般已到晚期，软骨基质取代已很明显。

假痛风发作，NSAID 及关节内激素注射，一般都能奏效，但有时收效比痛风要慢。按急性痛风时所述方法应用 ACTH 和系统性糖皮质激素，急性假痛风病例大多亦有效验。秋水仙碱疗效一般虽不像急性痛风时那样可靠，但每日预防性服用小剂量秋水仙碱，像痛风性关节炎一样，也能使假痛风发作频度减少。

NSAID 和激素局部注射，都是 HA 晶体相关性钙化性腱炎和肩峰下囊炎的有效治疗选项。超声也能用于治疗，可使临床症候短期改善，也有助于回旋套内 HA 钙质沉积的消融。

预后

CPPD 沉积病患者中，长期反复发生多关节炎的只是少数，更多是发生进行性变性关节病。CPPD 沉积病虽说可能是老人的常见和重要公卫问题，但 CPPD 相关性变性关节病在非选择性群体中究竟有何影响，远期病程经过如何，都还有待深入评估。

今后展望

近来由于循环中软骨钙化的特异性分子介质如 PC-1，ANK，组织型因子ⅩⅢa，组织（2 型）谷氨酰胺酶等的发现，今后有可能针对这些分子靶开发出新的治

疗药物。

草酸晶体沉积和关节病

以透析维持的肾衰竭病人,关节组织也是原发性高草酸尿(primary hyperoxaluria)和继发性高草酸血症(secondary hyperoxalemia)时草酸晶体沉积部位之一。关节和关节周围草酸晶体沉积的临床症候有软骨钙质沉着症,急或慢性关节炎(一般为对称性累及手的小关节,有时为大关节),屈肌腱鞘炎,黄韧带受累,以及草酸晶体在皮肤和血管沉积时引起的炎症见症候。高度临床警惕性对诊断甚为重要,可由组织取样和滑液的晶体分析证实。草酸结晶的典型形态是双锥形(信封样),双折光强阳性。但草酸结晶常为多形性,故也可能与HA和CPPD晶体相似。

A级论证文献

❶Kamper AL, Nielsen AH. Uricosuric effect of losartan in patients with renal transplants. Transplantation, 2001, 72:671-674.
氯沙坦对肾移植病人的排尿酸作用。

❷Ebenbichler GR, Erdogmus CB, Resch KL, et al. Ultrasound therapy for calcific tendenitis of the shoulder. N Engl J Med, 1999, 340:1533-1538.
肩钙化性腱炎的超声疗法。

推荐阅读

Dessein PH, Shipon EA, Stanwix AE, et al. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: A pilot study. Ann Rheum Dis, 2000, 59:539-543.
中度限制热量/糖量,增加蛋白和非饱和脂类摄入比例,由此取得的减肥效果,可使血清尿酸水平减低,痛风发作减少。

Fam AG. Difficult gout and new approaches for control of hyperuricemia in the allopurinol-allergic patient. Curr Rheumatol Rep, 2001, 3:29-35.
有关别嘌呤醇过敏及其他痛风时降尿酸治疗困难病例的处理对策。

Maldonado I, Prasad V, Reginato AJ. Oxalate crystal deposition and arthropathy. Curr Rheumatol Rep, 2002, 4:257-264.
草酸晶体沉积和关节病综述,重点讨论病因和临床表现。

Ritter J, Kerr LD, Valiriano-Marcet J, et al. ACTH revisited: Effective treatment for acute crystal-induced synovitis in patients with multiple medical problems. J Rheumatol, 1994, 21:696-699.
痛风和假痛风病人不能耐受其他疗法时,ACTH仍不失为一实用疗法。

Rott KT, Agudelo CA. Gout. JAMA, 2003, 289:2857-2860.
有关痛风的实用评述。

Terkeltaub R. What does cartilage calcification tell us about osteoarthritis? J Reumatol, 2002, 29:411-415.
讨论软骨钙化在骨关节炎时的意义,复习近年来在软骨钙质沉积症发生机制方面的研究新进展。

(王贯才 译;王小磊,吕媛媛 校)

第 289 章
纤维肌痛症

Robert M. Bennett

定义

纤维肌痛症(fibromyalgia)是以慢性广泛性疼痛为主要特征的多症状综合征,很多病人还伴有重度疲劳和与脏器痛觉过敏(hyperalgesia)有关的症状如肠和膀胱激惹等。

流行病学

慢性筋骨痛(chronic musculoskeletal pain)是一般群体中常见症候,流行率约35%,还可分为慢性区域性疼痛(CRP)和慢性广泛性疾病(CWP)两类,前者流行率约25%,后者约10%。

纤维肌痛被认为是 CWP 中的一种,妇女中流行率约2%,男子为0.5%。纤维肌痛症与年俱增,六旬妇女中,患病率已达12%。慢性筋骨痛(CMP)伴有整体健康状态的下降,而有纤维肌痛症的病人,影响度又比 CMP 和 CRP 为甚。在医疗单位,纤维肌痛症流行率还要高得多,在美国风湿科就诊者中,约占20%。以色列内科病房中,CWP 患病率为21%,纤维肌痛症为15%。

病理生理学

当前研究已从中枢神经系统内感觉传输异常及其与外周疼痛发生器和神经内分泌通路相互作用,产生各种临床症状的角度,阐释纤维肌痛症的病理生理学机制。表示中枢神经系统内感觉冲动增强的术语是**中枢性增敏**(central sensitization)。

感觉增强

感觉刺激增强,使得正常不会引起疼痛的感觉也能引起疼痛,是纤维肌痛病人的明显特征。由纤维肌痛者躯体感觉电位增加,即可得到最确切的证明。暂时叠加(temporal summation)可能是发生中枢增敏的关键环节。以2~3秒1次冲动的频率刺激无髓鞘C纤维,即可发生。这从纤维肌痛病人对皮肤反复施加温度刺激和肌肉电刺激后,即可得到证明。还有几项研究指出:纤维肌痛者的丘脑血流减少。这与其他慢性疼痛状态时的情况是一致的,据信与慢性疼痛时丘脑活动丧失抑制有关。纤维肌痛者脑脊液中,两种与疼痛传输有关的神经递质都是增高的:P 物质增高2~3倍,神经生长因子增高4倍。

神经内分泌功能失常

纤维肌痛虽不是激素缺乏状态,但有证据显示:纤维肌痛病人下丘脑-垂体和交感肾上腺应激轴是有故障的,约30%病人有神经介导的低血压。

临床表现

疼痛

纤维肌痛的核心症状是慢性广泛性疼痛和僵硬。患者所述疼痛的特点是钝痛,可因肌肉活动过度而加剧。与纤维肌痛有关的疼痛,一般感觉是从肌肉发生的,也有很多病人反映是关节痛,但检查并无关节炎的客观证据。

疲劳

易因体力活动、脑力劳动和精神刺激而感觉疲劳,是纤维肌痛的典型症候。慢性疲劳综合征(CFS)与纤维肌痛有很多相似处,符合 CFS 诊断条件的病人,约 75% 也能符合纤维肌痛的诊断条件。

睡眠障碍

纤维肌痛病人睡眠不能使疲劳恢复(nonrestorative sleep)。即使连续睡上 8~10 小时,仍感疲劳。很多人出现 α-δ 脑电波型,说明他们从未到达非快速眼动睡眠的恢复性 3~4 期。夜间睡眠质量不好,次日纤维肌痛症状也会加剧。

认知功能障碍

认知功能失常(cognitive dysfunction)是很多纤维肌痛病人的突出症状。一般是反映短期记忆、注意力集中、逻辑分析和生活活力等障碍,近来研究已证实在工作记忆和语言流畅上确有缺陷。这些改变估计相当于衰老了20年。

相关障碍

纤维肌痛病人除筋骨痛外,伴有其他种种躯体症状的也不乏见。这些症状被认为部分是感觉异常和慢性应激的神经内分泌效应所致。

精神苦恼

患了一种慢性疼痛病,而目前对此一般又还没有公认的特异疗法,难免使人陷于苦恼境地。纤维肌痛病人随时都有约 30% 患者有明显抑郁,纵观他们的有生之年,约 60% 都有过抑郁症。纤维肌痛病人精神障碍虽常见,但似与纤维肌痛本身的病理生理无关,而可能是由症状轻重引起的。

纤维肌痛的发生和持续

纤维肌痛症很少是突如其来的,很多病人都能联系到某次急性外伤,反复发生的工作负荷过重,应激,感染或毒素作用等,与此病的发生有关。由区域性疼痛发展为纤维肌痛的也不乏见。类风湿性关节炎,下背痛,系统性红斑狼疮,Sjögren 综合征,炎症性肠病,骨关节炎等,也常伴有纤维肌痛。挥鞭伤(whiplash injury)后 1 年,约 22% 病例发生纤维肌痛。但纤维肌痛症的家族性发病差异,提示那些肯定会发生纤维肌痛症的病人,要么是出于遗传性素因(天然),要么是过去生活体验有利于以后该病的发生(后天或环境因素所致)。

诊断

纤维肌痛症的诊断,一般是依据美国风湿学会(ACR)1990 年提出的分类建议作出的。这些分类条件,包括 1 项病史特征和 1 项体征。病史特征是广泛性疼痛 3 个月以上,体征是发现多个压痛点。ACR 诊断要求在以 4 kg 指压力度(也就是可使拇甲发白

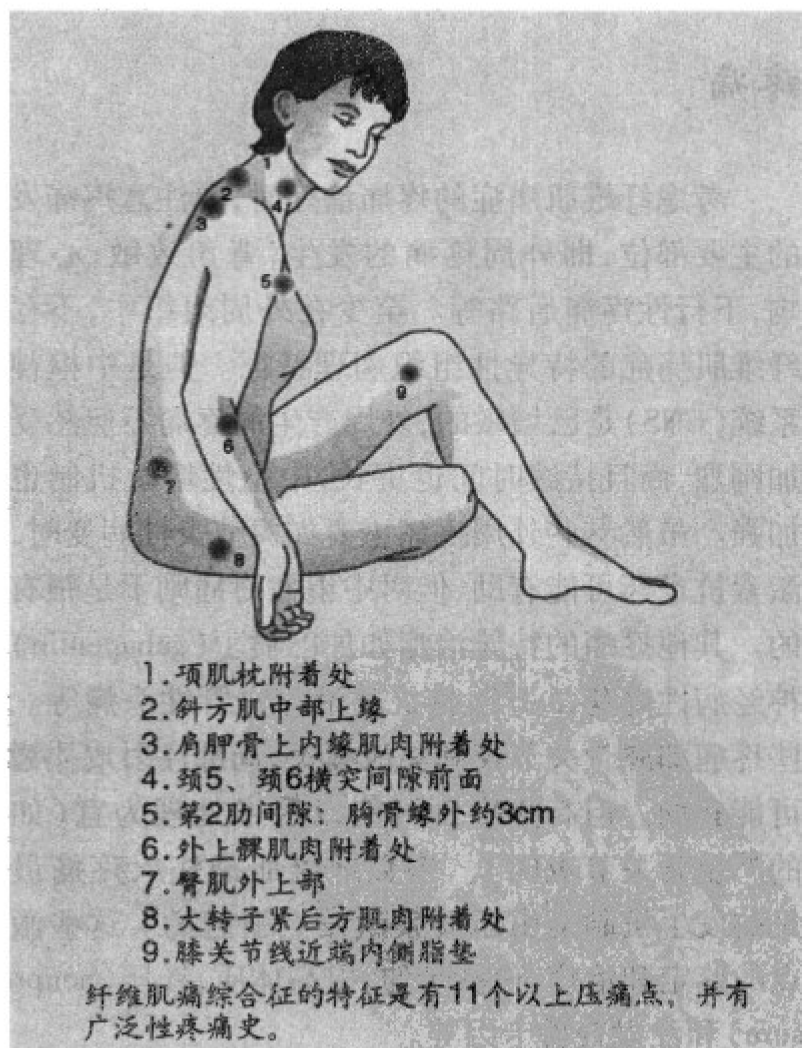


图 289-1 美国风湿学会 1990 年诊断标准中推荐的压痛点部位。纤维肌痛综合征的特点是有 11 个以上压痛点并有广泛性疼痛史。(由 Bennett RM. Fibromyalgia. In Wall PD, Melzack R 〈eds〉. Textbook of Pain. 4th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999.)

所需压力)检查时,18个特定压迫点中,至少11个感到疼痛。18个按压点部位见图289-1。但纤维肌痛症不能由排除法诊断,因此按ACR 1990年标准,实验室和影像检查与此症的确诊无关。

表289-1

纤维肌痛病人处理中的主要问题

教育	精神苦恼
疼痛	去适应
疲劳	内分泌功能失常
睡眠	相关病变

预防和治疗

有效治疗纤维肌痛症,须对本病的生物社会心理模型进行深入分析。治疗中需要注意的事项见表289-1。

教育

有证据表明教育程度高,与很多慢性病包括纤维肌痛症的预后较好有相关性。教育的正面效应,是通过认知行为策略如确定目标和重点评估取得的。受过教育的病人,更易在自我处理中发挥作用。

疼痛

考虑纤维肌痛症的疼痛治疗时,要注意疼痛发生的主要部位,即外周疼痛的发生,背角致敏,心理影响,下行性疼痛通路等。至少在外周组织中,不存在纤维肌痛症的特异性组织病理特征。但是中枢神经系统(CNS)是已增敏的,外周产生的疼痛不但感受更加剧烈,而且持续时间也更长,中枢性增敏机制也更加强。虽然有些外周疼痛主要如关节炎性病变时,非激素抗炎药可能有助,但对中枢性疼痛则不是很有效的。其他疼痛的特异治疗如加巴喷丁(gabapentin)对神经病性疼痛,5-HT_{1D}拮抗剂治疗血管性头痛等。有些疼痛如膝骨关节炎和黏液囊炎,局部注射皮质激素可能有助。但有些病例可能以手术处理为宜(如髋的严重骨关节炎时)。多数纤维肌痛病人疼痛最常见的发生机制是由肌筋膜激发点引起的。这些激发点的鉴定和治疗,包括牵伸,提高体质,针压(acupressure)和注射普鲁卡因等。

调整中枢性增敏,主要须由药物。目前经美国食品药品管理局(FDA)批准的调节中枢反应性的药物,还只有激活或强化下行性疼痛系统的药物,如阿片类,三环抗抑郁剂,α_2-肾上腺素能激动剂等。

抗抑郁剂如阿米替林(amitriptyline),很久以来就是治疗慢性疼痛(包括纤维肌痛)的主药。虽然应用甚广,但抗抑郁剂治疗纤维肌痛症的长期功效如何,仍未充分肯定。

阿片类常用于纤维肌痛的治疗,但并未就此作过临床对照试验。它们虽不是首选镇痛剂,但如作用较小的镇痛剂未能奏效时,也不应踌躇不前。曲马多(tramadol;Ultram)对纤维肌痛的疗效正在证实,它是阿片类弱激动剂,并能在背角水平,抑制5-羟色胺重摄和去甲肾上腺素(noradrenaline)。● α_2-肾上腺素能激动剂如替扎尼丁(tizanidine;Zanaflex),已成功用于某些慢性疼痛症的治疗。5-HT3拮抗剂短程治疗纤维肌痛症,已有几项令人振奋的试验,但无对照安排。这类药物对纤维肌痛病人的疗效,尚须经过长期研究,才能作出充分评估。调节上行性疼痛系统的药物,应用较少。但有证据提示,在实验情况下,以氯胺酮(ketamine)或右美沙酚(dextromethorphan)封闭NMDA受体,可使纤维肌痛病人的疼痛减轻。

疲劳

纤维肌痛病人的慢性疲劳,常见可治原因有:(1)用药剂量不当;(2)抑郁;(3)需氧去适应;(4)原发性睡眠障碍(如睡眠性呼吸暂停);(5)非恢复性睡眠;(6)神经性低血压;(7)生长激素缺乏。用于发作性睡病(narcolepsy)和睡眠缺失(sleep deprivation)的非苯丙胺类药物莫达非尼(modafinil;Provigil)对非特异性疲劳有一定疗效,已有珍稀案例报道。

睡眠

小剂量三环抗抑郁剂(TCA)如安米替林,曲唑酮(trazodone),多西平(doxepin),丙米嗪(imipramine)等,是纤维肌痛症病人主要安眠药物。很多病人不能耐受TCA,是由于白天思睡和体重增加效应。这类病人可改用短效苯二氮䓬样药物如唑吡坦(zolpi-

dem)。约25%男性和15%女性纤维肌痛病人有睡眠性呼吸(sleep apnea),为此常需持续正压吸氧或手术治疗。但纤维肌痛症时最常见的睡眠障碍是下肢不宁综合征(restless leg syndrome)或周期性肢体运动病(periodic limb movement disorder)。治疗一般可用L-DOPA或卡比多巴(carbidopa;Sinemet)(10/100 mg晚餐时用),或氯硝西泮(clonazepam;Klonopin)(0.5~1.0 mg睡前)。

精神苦闷

纤维肌痛症病人常因社会心理、经济和健康等因素而致精神抑郁。这些病人通过心理治疗,改善内部控制,提高解决问题效率,可能起到重要作用。认知-行为疗法收效尤佳。抗抑郁剂虽常用于纤维肌痛症病人的疼痛和睡眠,但所用剂量一般都是治疗抑郁症时的亚最适量。如有双相障碍(bipolar disorder),自杀意念,精神病,以及严重外伤后应激障碍(post-traumatic stress disorder)等情况,应与心理医生共同诊治。

失调适

运动的好处已有充分科学依据,但它也可能产生有害影响。训练过度,可致慢性疲劳综合征,工作效率下降,抑郁,应激性激素反应削弱,易致肌肉损伤和感染。因此要收到最佳疗效,不使疼痛和疲劳加重,必须因人制宜,精心制定运动方案。

内分泌功能失常

还没有充分证据说明纤维肌痛症主要是内分泌失调所致。但患者常因甲状腺功能减退和绝经症状而使疼痛及疲劳感更为加重,一般都须做适当补偿治疗。纤维肌痛病人,下丘脑-垂体轴(HPA)对应激因素的回应性减低。但以泼尼松(15 mg/d)对此进行补偿疗法,无任何治疗实效可言。约1/3纤维肌痛病人有生长激素缺乏,有人报道补偿疗法对此有利。

相关病变

发现和治疗纤维肌痛症常见相关问题,在治疗总体计划中亦甚重要。有关病变本书其他篇章另有陈述。

预后

纤维肌痛症状常持续数年。但在社会(而不是三级医疗中心)见到的病例,据报道2年后约24%可望缓解。疼痛和易感疲劳影响活动能力;患者在日常活动中,需要投入更多时间,早晨起床要用更长时间,每天需要休息的时间也更长。纤维肌痛症病人为减少疼痛而需做的调适,对其职业和非职业性活动常有负面影响。据学术中心所见纤维肌痛症统计,70%患者自觉病废,16%正从社保受益。

今后展望

纤维肌痛症常被认为是"界定不明的病变"。但近来发现中枢性增敏和神经内分泌功能失常,已能从中看到一些病理生理学方面的情况。现有足够临床证据说明:注定会发生纤维肌痛症的病人,都有发生此症的脆弱性(vulnerability)。这种脆弱性可能以复杂的遗传因素出现,并与环境因素相互作用。现在的问题是要从环境对基因转录的影响及其与蛋白组学网络互动角度,认识纤维肌痛症状,近来的研究还特别集中在促炎性细胞因子(主要是白介素-8)引起慢性疼痛状态的机制上。今后的研究方向,也许会把纤维肌痛症的中枢性神经内分泌异常与身心应激反应失常结合起来。

A级论证文献

❶Bennett RM,Kamin M,Karim R,et al. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain:A double-blind,randomized,placebo-controlled study. Am J Med,2003,114:537-545.
曲马多和对乙酰氨基酚合剂片治疗纤维肌痛症疼痛症状的随机双盲安慰剂对照试验。

推荐阅读

Bradley LA, McKendree-Smith NL, Alarcon GS, et al. Is fibromyalgia a neurologic disease? Curr Pain Headache Rep, 2002, 6:106 - 114.
复习文献,讨论纤维肌痛症病程经过和疼痛敏感性异常的发生机制。
White KP, Harth M. Classification, epidemiology, and natural history of fibromyalgia. Curr Pain Headache Rep, 2001, 5:320 - 329.
纤维肌痛症的分类、流行病学和自然病史的综述。

(**王贤才** 译;王小磊,吕媛媛 校)

第290章

淀粉样变性

Joel N. Buxbaum

定义

淀粉样变性(amyloidosis)是错折叠蛋白(misfolded protein)聚集所致疾病中的一个亚类。聚集物一般沉积在细胞外,通常与它合成处有一距离,最终会使靶器官功能受到影响,引起临床病变。像几种类型淀粉样变性时见到的肾受累(表290-1),即表现为蛋白尿,发展为肾病综合征(nephrotic syndrome),肾衰竭等。沉积在心脏时,可致充血性心力衰竭,心律失常,或为心绞痛综合征。末梢神经浸润,可致显症性神经病,而中枢神经系统沉积则可致痴呆(dementia),主要沉积在血管时,可致脑出血。

病理标本中沉积的淀粉样物(淀粉样蛋白,amyloid),以苏木精(hematoxylin)或伊红(eosin)染色为同质性,电镜检查可见散在的纤丝超微结构。沉积物与染料刚果红结合,偏振光下可见典型正双折光。还可与异染性染剂如硫黄素(thioflavine)T/S结合。这些特性都来自主纤丝成分,因为以低离子强度提取到的纤丝,也有同样特征。沉积物中还有一些辅助分子,可由特异抗体染色检出,它们是:血清淀粉样蛋白P成分(SAP),载脂蛋白(apoE),硫酸类肝素蛋白聚糖即基膜聚糖(perlecan)等。其他蛋白构象异常特别是Huntington和Parkinson病时的聚集物,主要都在细胞内,核或胞质有典型包涵体。对刚果红一般无亲和性。胞内和胞外非淀粉样物聚集病都未发现有同样辅助分子。

发病机制

临床有关淀粉样物沉积是由20种以上蛋白形成的(表290-1)。它们的前体似无共同氨基酸序列。无论前体如何,沉积纤丝的主要结构特征都是β-折叠片(beta pleated sheet)。通过对很多前体在体外进行的研究,聚积过程涉及的步骤已开始为人所知。无论哪种情形,早期的关键环节似都是形成错折叠单体(misfolded monomer),突变所致结构改变可能促其形成。如无突变,沉积可能是由于合成增多所致,或为变性蛋白水解的正常过程减低,或为正常蛋白分解失常,这些情况都可使错折叠构象异构体(conformer)的绝对量增多,朊病毒病(prion disease)时可能还有其他现在尚未洞悉的机制。

诊断

具体脏器受累,可由各种诊断技术确定,包括计算体层摄影(CT),超声心动,末梢神经传导,肾超声图,肝功能生化试验等检测技术。淀粉样蛋白沉积对功能的影响和前体性质,只能通过对受累组织的适当检查才能确定(图290-1)。刚果红染色偏振光和荧光检查可见典型双折光和荧光,再以针对特异前体的抗体作更进一步的免疫组化检查,几乎所有病例都能得到确诊。以这些技术检查受累脏器,敏感性和特异性都极高,90%以上病例都能确诊。诊断失败的最常见原因是组织送检或染色失误,特别是有关抗体特异性方面。病变早期取样,由于组织受累可能还是斑片性的,故亦可能出现假阴性结果。有些情况主要如早期家族性淀粉样变性多神经病(FAP)和单克隆免疫球蛋白沉积症时,非淀粉样蛋白组织聚积,可以特异性抗前体抗体染色,但不与刚果红结合。这种情况虽非淀粉样变性,但仍属病理性前体性质。

相对良性的组织取样方法的推出,已使淀粉样变性的诊断更为简便。直肠活检和皮下脂肪抽吸,就是

表 290-1

人类淀粉样蛋白临床分类

淀粉样蛋白	前体*	临床症候	累及组织
AA	(Apo)血清 AA	慢性炎症;家族性地中海热;家族性淀粉样蛋白肾病并有荨麻疹和耳聋;肿瘤(Muckle-Wells 综合征)	肾,肝,脾
AL	Ig 轻链 κ 或 λ	原发性或骨髓瘤相关性	肾,心脏,末梢神经,舌,骨髓
AH	Ig 重链	原发性或骨髓瘤相关性	骨,心脏,末梢神经,舌,骨髓
ATTR	转甲状腺素蛋白	家族性淀粉样变性多神经病;家族性淀粉样变性心肌病;老年性系统性(心脏)淀粉样蛋白	末梢和自主神经,心脏,肾
AApoA1	载脂蛋白 A1	家族性淀粉样变性多神经病	心脏,皮肤,喉,血管,肝,肾,神经
AApoA2	载脂蛋白 A2	家族性肾病	肾
AGel	球溶胶蛋白	芬兰角膜晶格营养不良及脑神经病	角膜,末梢和脑神经,肾
ACys	半胱氨酸蛋白酶抑制剂	遗传性脑出血及淀粉样蛋白	颅血管
Aβ	Aβ 蛋白前体(AβPP)	Alzheimer 病,老衰	CNS
$A\beta_2M$	β_2-微球蛋白	与透析有关的淀粉样蛋白	滑膜,腕管,舌
APrP	朊病毒蛋白	Creutzfeld-Jacob 病,Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病,致死性家族性失眠	CNS
ABri†	BRI 基因产物	家族性神经变性	CNS,血管
ACal	前降钙素	甲状腺髓样癌	甲状腺
AANP	心房利钠因子	心房衰老性淀粉样蛋白	心房
AIAPP	胰岛淀粉样蛋白多肽	老年性胰淀粉样蛋白	胰
ALys	溶菌酶	胃线虫肾淀粉样蛋白	肾,肝,涎腺
AFib	纤维蛋白原 α 链	遗传性肾淀粉样蛋白	肾
APin	尚未命名	牙源性肿瘤	Pindborg 瘤
Ack	细胞角蛋白	皮肤	皮肤
Apro	促乳素	衰老垂体	垂体
AIns	胰岛素	医源性	胰
ALac	乳铁蛋白	角膜沉积	角膜
Amed	乳黏附素	动脉粥样硬化	主动脉
AKer	角膜上皮素	家族性角膜沉积	角膜

* 楷体为初步鉴定到的蛋白。

† ADan 源出基因与 ABri 同,N 端序列亦同,因此在术语中 ADan 不被看作另一蛋白。

安全有效的组织取样法,适用于病理诊断。唇腺和肾活检也很实用,但美国尚未广泛应用。由这些方法中的任何一种取得的组织,都可做刚果红和特异性抗前体抗原染色。直肠活检加皮下脂肪抽吸,诊断率在80%以上。如无技术失误,临床受累脏器(主要如肝、肾)活检,90%以上病例都能作出诊断。当前采样送检结果归纳如表 290-2。

流行病学

现有资料证明:世界各地系统性淀粉样变性的最

表 290-2

主要淀粉样变性时组织取样送检的诊断率

组织	AL	AA	ATTR
皮下脂肪抽吸*	541/689(79%)	56/91†(62%)	58/71(82%)
直肠活检*	146/194(75%)	54/65(85%)	—
骨髓活检	221/394(56%)	12/26(46%)	—
胃和小肠活检	19/23(83%)	15/16(94%)	—
唇涎腺活检	13/16(81%)	13/14(93%)	—

* 皮下脂肪抽吸和直肠活检对 $A\beta_2$-微球蛋白都不适用。

† 皮下脂肪抽吸检查 AA 淀粉样蛋白的结果,不包括家族性地中海热病人,他们由此取样一般都无阳性结果。

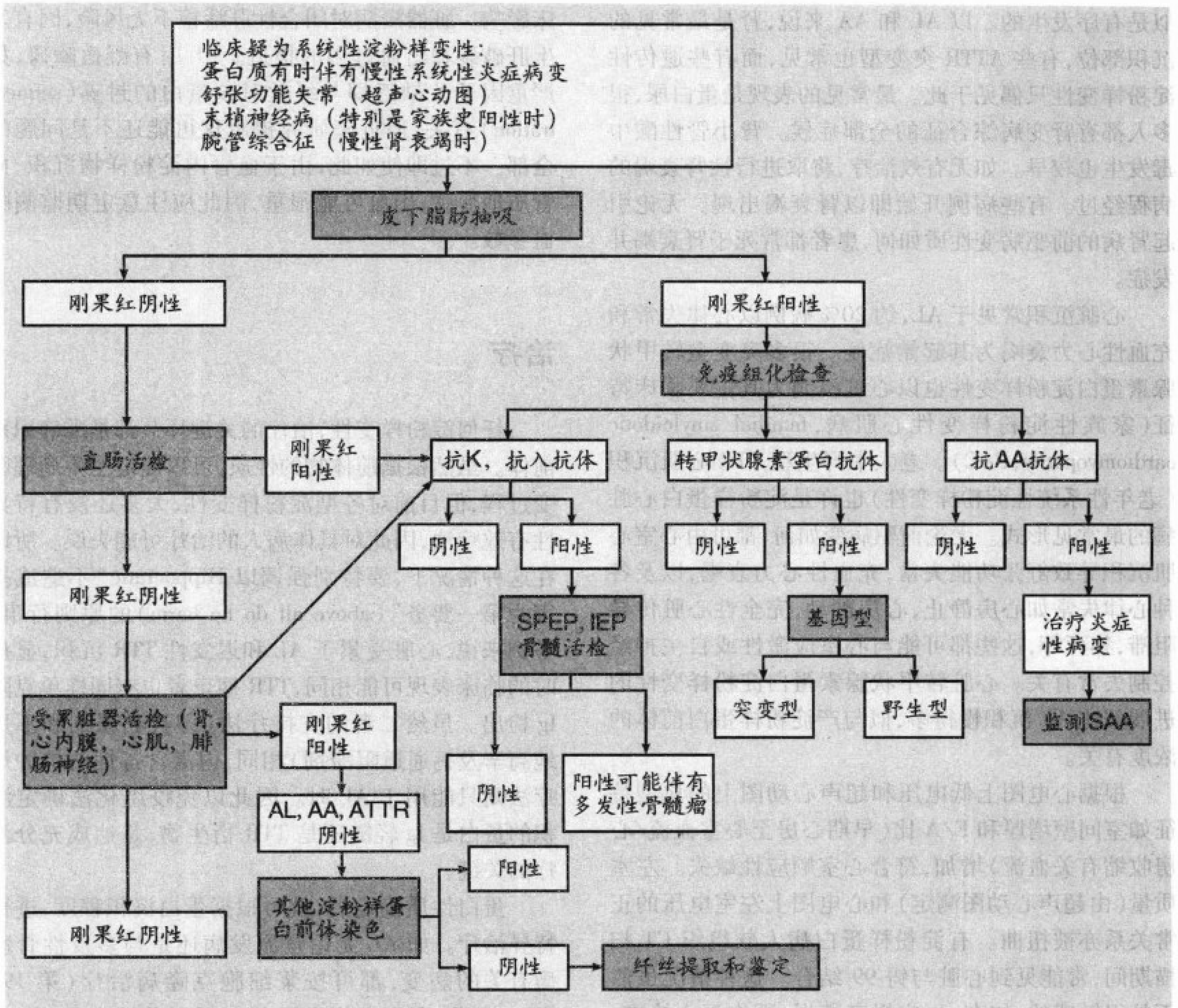


图 290-1 疑为系统性淀粉样变性病人的检查步骤。

常见类型是感染或非感染性炎症所致淀粉样蛋白A(AA)。美国临床上最常见的是轻链淀粉样蛋白(AL),但是近来尸检资料提示以心脏迟发性转甲状腺素淀粉样蛋白(transthyretin amyloid)较多,特别是在黑人中。据报道,60岁以上老人尸检时有此物发现的约2%,远高于尸检时的AL检出率。有些地区主要如葡萄牙北部沿海地区,瑞典北部几个地区,日本荒尾(Arao)和长野(Nagano)县,转甲状腺素蛋白基因突变所致FAP,是临床最常见的淀粉样蛋白。

由β_2-微球蛋白衍生的淀粉样蛋白,沉积于长期血透析者的关节周围软组织、腕管和骨,偶亦见于舌。发生机制现仍未详,可能是膜孔小到能截留β_2-微球蛋白(β_2-m)双体和涉及巨噬细胞活化的反应性过程的联合作用。透析15年后,几乎所有病人都有一定程度Aβ_2-m沉积和滑膜沉积所致神经受压及关节活动受限的症状。

老人中由序列正常的胰岛淀粉样多肽(IAPP)衍生的淀粉样蛋白和Aβ发现较多,但二者的确切发生率,现亦未明。Aβ沉积对Alzheimer病发生的影响,则是人们熟知的,但IAPP沉积在2型糖尿病发生机制上的作用,还不很肯定,但有证据提示老人中胰岛素缺乏与此有关。

临床表现

系统性淀粉样变性的临床特征和病程经过,与沉积发生部位和速度有关。各种蛋白在组织中的沉积,

似是有序发生的。以 AL 和 AA 来说，肾是最常见的沉积部位，有些 ATTR 突变型也常见，而有些遗传性淀粉样变性只偶见于此。最常见的表现是蛋白尿，很多人都有肾变病综合征的全部症候。肾小管性酸中毒发生也较早。如无有效治疗，将取进行性肾衰竭的病程经过。有些病例开始即以肾衰竭出现。无论引起肾病的前驱病变性质如何，患者都常死于肾衰竭并发症。

心脏沉积常见于 AL，约 20% 病例以心律失常和充血性心力衰竭为其起始症候。很多突变型转甲状腺素蛋白淀粉样变性也以心脏浸润为其主要临床特征（家族性淀粉样变性心肌病，familial amyloidotic cardiomyopathy；FAC）。老人中野生型 TTR 心肌沉积（老年性系统性淀粉样变性）也许是淀粉样蛋白心脏病的最常见形式。无论前驱病变如何，都可由心室心肌沉积导致舒张功能失常，充血性心力衰竭，以及各种心律失常如心房静止，心房颤动，完全性心脏传导阻滞，猝死等，这些都可能与心室应激性或自主神经控制失常有关。心脏转甲状腺素蛋白淀粉样变性的进展似比 AL 沉积慢得多，似与产淀粉样蛋白前体的浓度有关。

根据心电图上低电压和超声心动图上的典型特征如室间壁增厚和 E/A 比（早期心房至心室血流/心房收缩有关血流）增加，符合心室顺应性缺失。左室质量（由超声心动图测定）和心电图上左室电压的正常关系亦被扭曲。有淀粉样蛋白病人软组织 CT 扫描期间，常能见到心脏与锝-99 结合。这种情况虽然不是很敏感的，如有，也应提高警惕，再作深入检查。确诊则须心内膜心肌活检（endomyocardial biopsy）作特异性嗜刚果红检查，并由免疫组化或免疫电镜检查，证实淀粉样物已知前体的存在。

约 10% AA 病患者心脏受累。他们大多是累及冠状和心肌内血管，而以心绞痛或心肌梗死为其当前症候。

末梢神经受累见于 FAP、突变型转甲状腺素蛋白和 AL 病时。一般是感觉运动性症状，可能引起无痛性溃疡和 Charcot 关节。有些病人受困于感觉迟钝（dysesthesias）。FAP 病人自主神经受累亦甚突出，而且可能是所有 FAP 症状中对病人影响最大的。

腕管综合征虽然不是真正的多神经病，但亦可见于 AL，FAP，以及与透析有关的淀粉样蛋白。但有孤立性腕管综合征的病人中，有淀粉样蛋白沉积的只是少数。多数病例都是 TTR，他处常无病变迹象。

AL 和 AA 病时，肝、脾常有沉积，但很少产生临床影响。脏器浸润对闭合性肝活检不无风险，因有发生肝破裂和出血过多的报道。AL 时有凝血障碍，如严重因子 X 缺乏即与纤丝对该蛋白的封隔（sequestration）有关，但近来研究提示这可能还不是问题的全部。不过即使如此，由于血管内淀粉样物沉积，血管质地变脆，出血可能很重，因此应注意定期监测凝血参数。

治疗

任何淀粉样变性，治疗的关键环节都是准确识别前体。虽然根据前体物的性质，可以确定主要病理改变过程，但目前对各型淀粉样变性，大多还没有特异性有效疗法，因此对具体病人的治疗可能失误。所以在这种情况下，要特别强调以 Hippocratic“不造成损害为第一要务”（above all do no harm）的原则行事。举例来说，心脏受累于 AL 和迟发性 TTR 沉积，显症时的临床表现可能相同，TTR 病患者也有同样单克隆 Ig 检出。虽然二者的支持疗法（即袢利尿剂和不用地高辛及钙通道阻滞剂）相同，但潜含毒性的抗肿瘤疗法则只能用于 AL 时。因此以免疫组化法确定沉积的蛋白是 Ig 轻链还是 TTR 衍生物，是达成充分治疗的关键。

蛋白性质确定后，就可根据蛋白沉积程度，进行特异治疗。如 AL 无论是原发病还是与多发性骨髓瘤有关的病变，都可按浆细胞克隆病治疗（第 196 章）。随机对照试验证明：诊断后以美法仑（melphalan）或泼尼松联合治疗，可使病人寿命延长。但秋水仙碱单用或在美法仑和泼尼松疗法中加用，并无功效。●高强度化疗加干细胞补偿，是现在广泛用于骨髓瘤的治疗，迄今所获资料提示：它对心脏尚无明显受累的 AL 病人，可能有效。但是综观目前治疗结果也发现：能由此疗法受益的病例，是属于以任何疗法治疗收效均佳的病例组，即使不用这样激烈的治疗，也能收到很好效果。

由于很多炎症性病变过程中都能产生 AA，因此任何治疗，主要目的都是抑制炎症的进行。越来越多的现实情况说明：无论成人和幼年型类风湿性关节炎，严峻治疗都可使肾脏淀粉样变性的发生减少。还有充分资料证明：以秋水仙碱抑制家族性地中海热的炎症发作，可以防止肾内 AA 的发生，而这是过去这类病人死亡的主要原因。看来只要把 SAA 水平减低并保持在 10 mg/mL 以下，即可使沉积物吸收。如肾

衰竭仍未解决,则在充分抑制炎症后,肾移植仍不失为一有效疗法。

治疗与TTR基因突变有关的淀粉样变性,已有一种初步基因疗法,即为病人做含两个正常TTR等位基因的肝移植。多数病例的病变都能停止进展。移植后功能状态,与移植时营养与脏器功能受累程度相关。心脏受累病人如果不是TTR缬30甲硫(val 30 met)突变引起的,则肝移植收效甚差,原因不详,但心、肝联合移植,可能收效较好。

在防止与透析有关的β_2-m淀粉样变性上,已取得一些进展。虽然在不同透析膜的沉积频度上目前尚无具体资料,但据认为高通量透析可使淀粉样变性的发病率减低。

为检测治疗效应,已有不同药物用于各种淀粉样物沉积的扫描。经验最多的当推碘化SAP。肝、脾、肾和肾上腺中淀粉样蛋白沉积,都能以此法充分揭示,但对心脏扫描尚未收到同样效果。标记抑肽酶(labeled aprotinin)对心脏沉积物的亲和性似更好。这种检查在一期诊断中意义如何,虽仍待澄清,但开始扫描阳性的病人,以后如发现该物结合度减低,当与治疗收效有关。以上两种检测技术美国目前都已应用。

支持疗法包括必要时应用抗生素,周密液体平衡和利尿(治疗充血性心力衰竭和肾病综合征的水肿),以及末期肾病的透析和肾移植等。必要时还要通过补偿保持营养状态。

今后展望

高强度化疗加干细胞自体移植治疗AL,虽应用日多,但仍处在实验阶段,因此最好是由在淀粉样变性的支持疗法和移植都有充分经验的医疗中心来实施,纳入科研计划体系。但在缺乏随机对照研究的情况下,这种疗法的指征和效益,都难以最后澄清。以FAP而言,有些化合物已在体外试验中证明能抑制TTR纤丝形成,有可能成为有效治疗药物。其中有些预计在今后几年中,可能进入临床试验,从而减少甚至免除肝移植的需求。又如β_2-m淀粉样变性,目前通过对高通量透析和不同透析膜作用的研究,应能为沉积的预防提供确切资料。

A级论证文献

❶Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, et al. A trial of three regimens for primary amyloidosis: Colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone and colchicine. N Engl J Med, 1997, 336: 1202 - 1207.

秋水仙碱单用,美法仑+泼尼松,美法仑+泼尼松+秋水仙碱3种疗法治疗原发性淀粉样变性的随机对照试验证明:美法仑+泼尼松治疗可使病人确诊后生存时间延长,而秋水仙碱无论单用或与此疗法合用,皆无功效。

推荐阅读

Abraham RS, Katzmann JA, Clark RJ, et al. Quantitative analysis of serum free light chains. A new marker for the diagnostic evaluation of primary systemic amyloidosis. Am J Clin Pathol, 2003, 119: 274 - 278.

血清游离轻链定量分析,是原发性系统性淀粉样变性诊断性检查的新指标,也可用于疗效的随访检查。

Buxbaum JN, Tagoe CE. The genetics of the amyloidoses. Annu Rev Med, 2000, 51: 543 - 569.

有关淀粉样变性遗传学的综述,重点讨论由遗传因素影响或决定的系统性病变及Alzheimer病。

Gershoni-Baruch R, Brik R, Zacks N, et al. The contribution of genotypes at the MEFV and SAAl loci to amyloidosis and disease severity in patients with familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum, 2003, 48: 1149 - 1155.

家族性地中海热时MEFV和SAAl位点处基因型对淀粉样变性和病情轻重的影响,本文是有关基因型与表型相关性的重要研究。

Gillmore JD, Lovat LB, Persey MR, et al. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. Lancet, 2001, 358: 24 - 29.

AA淀粉样变性时,淀粉样蛋白负荷和临床转归与循环中AA蛋白浓度的关系。本文反映英国淀粉样变性与急性期反应物科研中心在监测AA病人上所作出色工作。

Gocminne A, Missault L, Bauwens F, et al. Clinical experience with cardiac amyloidosis. Acta Cardiol, 2003, 58:143 - 147.

作者等对心脏淀粉样变性的临床经验证明:有此改变存在,即为预后不祥的征兆。

Hazenberg BPC, van Rijiswijk MH. Where has secondary amyloid gone? Ann Rheum Dis, 2000, 59:577 - 579.

复习文献,指出系统性炎症性病变所致继发性淀粉样变性似在减少。

Mumford AD, O'Donnell J, Gillmore JD, et al. Bleeding symptoms and coagulation abnormalities in 337 patients with AL-amyloidosis. Br J Haematol, 2000, 110:454 - 460.

317 例 AL 淀粉样变性病人出血症状和凝血障碍的综合分析。

Poullos PD, Stollman N. Gastrointestinal amyloidosis: Approach to treatment. Curr Treat Options Gastroenterol, 2003, 6:17 - 25.

胃肠淀粉样变性的治疗对策,本文强调应按症状施加治疗。

Sanchorawala V, Wright DG, Seldin DC, et al. An overview of the use of high-dose melphalan with autologous stem cell transplantation for the treatment of AL amyloidosis. Bone Marrow Transplant, 2001, 28:637 - 642.

复习高强度化疗加自体干细胞移植治疗 AL 淀粉样变性经验。作者等是在这方面积累经验最多的医疗中心的专家,故所述有相当权威性。

(王贤才 译;王小磊,吕媛媛 校)



第291章
关节炎症候和系统性疾病

Sterling G. West

关节炎、关节痛和肌痛,可能是几种系统性疾病的重要症候,有些可能以此为其现症表现(表291-1)。注意检查这些筋骨症状,包括某些实验室和放射线检查项目,能为这些病变的早期诊断提供线索。以下将对这些系统性疾病的关节炎症候作一简要讨论,更详讨论另见各该疾病的其他有关章目。由于这些疾病很多都很罕见,因此以美国食品药品管理局(FDA)批准药物进行的循证治疗资料也很稀缺。

血色病

遗传性血色病(hereditary hemochromatosis;HH)病人中,约40%~70%有关节受累。尤以掌指(MCP)(特别是第二、第三MCP)关节为甚。腕,膝,髋,踝等的对称性受累最为常见。关节病表现有如骨关节炎,亦可因骨增大而出现关节肿胀,但仍可由临床作出区别,因为关节受累不典型,一般见于MCP关节以及腕、踝等处。放射线像可见关节腔变窄,软骨下囊肿,硬化,骨赘(MCP关节处为钩形)等改变。约50%病例有软骨钙质沉着(chondrocalcinosis),一般皆无症状,但有些病人可能引起急性滑膜炎("假痛风"),以致误诊为类风湿性关节炎(RA)。明显关节炎随年龄增长而增多,如有其他脏器受累,关节症状可甚轻微。但以关节痛为起始症状的,也不乏见。以后所有(特别是男性)病人都有骨关节炎症状过早出现,受累关节则不典型,特别是MCP和腕关节,应由铁筛查HH。治疗为非激素抗炎药(NSAID)对症治疗,严重时可做关节成形术。放血(phlebotomy)驱铁也不能改变本病病程。血色病患者可能发生的其他风湿症候如性腺功能减退所致骨质疏松(osteoporosis)和肝病严重时维生素D缺乏所致骨软化(osteomalacia)等。

自身免疫性肝炎

Ⅰ型自身免疫性肝炎(type Ⅰ autoimmune hepatitis)病人可能有类似系统性红斑狼疮(SLE)的症候。患者多为年轻女性,诉述多关节炎,发热亦偶见。实验室检查可见白细胞减少,抗核抗体阳性(70%~90%),血沉加速,多克隆丙球病(polyclonal gammopathy),肝酶活力增高。虽无抗双链DNA抗体发现,但由针对平滑肌抗原(F1肌动蛋白)的抗体仍可支持诊断。关节X线片可见软组织肿胀而无侵蚀及畸形性改变。皮质激素治疗肝病,亦可使关节痛消失。

原发性胆汁性肝硬化

原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis;PBC)病人中,多达50%伴有其他自身免疫病,如类风湿性关节炎,Sjögren综合征,局限性硬皮病,自身免疫甲状腺炎等。除抗线粒体抗体(antimitochondrial antibodies)外,类风湿因子和抗核抗体亦常见。10%以上PBC病人有对称或非对称性小关节炎。但与类风湿性关节炎不同,远端指关节亦可受累,侵蚀及畸形则罕有之。其他筋骨症候如维生素D缺乏所致骨软化,肾小管性酸中毒所致骨质疏松,以及与肝病有关的肥大性骨关节病(hypertrophic osteoarthropathy)等。

WHIPPLE病

60%~90% Whipple病患者都有炎症性关节病,并可在本病临床症候出现前数年发生。一般都是间

表 291-1

伴有关节炎的系统性疾病

疾病	检查项目*
胃肠疾病	
血色病	铁检查,放射线像,*HFE* 基因
自身免疫肝炎	肝酶,抗 *F1* 肌动蛋白抗体
原发性胆汁性肝硬化	碱性磷酸酶,抗线粒体抗体
胰腺炎 - 关节炎综合征	脂酶,淀粉酶,腹部 CT 扫描
Whipple 病	*PCR* 检测惠氏托非利马菌 DNA
谷胶敏感性肠病	抗谷氨酰胺酶抗体
炎症性肠病	大便隐血(愈创木脂试验),结肠镜检查
乙或丙型肝炎	肝酶,肝炎血清学检查
肠旁路术关节炎	冷球蛋白
血液病	
血友病	PTT,Ⅷ因子和Ⅸ因子水平
血红蛋白病	CBC,Hgb 电泳
低丙种球蛋白血症	蛋白总量减低,*SPEP*
浆细胞病	蛋白总量增高,*SPEP*
内分泌紊乱	
糖尿病	血糖,*Hgb A_1C*
甲状腺病	TSH,*T4*
甲状旁腺病	钙,磷,*PTH*
肢端肥大症	放射线像,生长激素
高脂蛋白血症	血脂分析
Paget 病	碱性磷酸酶,放射线像
恶性病变	
肥大性骨关节病	放射线像(手,腕,胸)
白血病和淋巴瘤	CBC,LDH
癌性多关节炎	癌症筛查
掌筋膜炎和关节炎	*CA-125*,盆腔 CT 扫描
其他疾病	
多中心性网状组织细胞瘤病	放射线
结节病	胸片,*ACE* 水平
复发性多软骨炎	软骨活检
囊状纤维变性	胸片,汗氯化物
家族性地中海热	MEFV 基因
色素性绒毛结节性滑膜炎	滑液分析,MRI
系统性感染	培养,血清学检查(RPR,HIV,细小病毒)

*表中所列是经常开出的可能提示筋骨症状系统性病因的检查项目。检查结果结合病史和体检所见,即可继以特异性更高的血清学检查和活检(表中以楷体表示,英文为斜体),取得确切诊断。

ACE = 血管紧张素转化酶;CBC = 全血细胞计数;CT = 计算机断层;HIV = 人免疫缺陷病毒;LDH = 乳酸脱氢酶;MRI = 磁共振成像;PCR = 聚合酶链反应;PTH = 甲状旁腺激素;PTT = 部分凝血激酶时间;RPR = 快速血浆反应素试验;SPEP = 血清蛋白电泳;TSH = 促甲状腺素。

歇性、游走性寡关节炎,大关节受累比小关节多,持续数小时至数日。滑液为炎症性改变,以单核细胞为主。皮下小结亦偶见,故可能误诊为风湿热或类风湿性关节炎。但类风湿因子和抗核抗体皆为阴性。滑膜活检电镜下可见杆状细菌,已被鉴定为惠氏托非利马菌(*Trophermyma whippleii*)①。现在诊断此病可作聚合酶链反应(PCR),由末梢血、脑脊液或活检样本中检出该菌 DNA。关节炎一般皆无放射线改变及畸形。长期抗生素治疗,筋骨症状与本病的其他症状皆可消失。

谷胶敏感性肠病(乳糜泻)

乳糜泻(celiac disease)的肠病症状发生前,可能先有对称性多关节炎。大关节如膝和踝最常受累,比髋、肩更多受累。但关节炎不会引起畸形及放射线改变,采用去谷胶食谱(gluten-free diet)后,40% 病例的关节症候即可消失。另一筋骨症候是维生素 D 吸收不良所致骨软化,临床表现可能很像弥漫性纤维肌痛症(diffuse fibromyalgia)。

胰腺炎 - 关节炎综合征

胰脂膜炎(pancreatic panniculitis)是系统综合征,见于某些胰腺泡细胞癌病人,其次是胰腺炎病例。特征为具触痛的红色小结,一般见于肢体,常被误作结节性红斑(erythema nodosum),其实是小叶性脂膜炎和脂肪坏死。约 60% 病例有关节炎,常累及踝与膝。滑液一般为非炎症性,呈乳酪色,内含多个脂肪小滴,系滑膜中脂肪坏死所致。其他症候如骨髓脂肪坏死所致溶骨性损害,胸膜心包炎,发热,嗜酸性粒细胞增多等。脂肪坏死突出,是由于胰病释出脂酶、淀粉酶和胰蛋白酶。胰病引起的另一筋骨症候是胰性吸收不良所致维生素 D 缺乏和骨软化。

血友病

血友病 A(hemophilia A)(因子Ⅷ缺乏)和血友病 B(因子Ⅸ缺乏)都可伴有关节积血(hemarthrosis)。因子水平在正常 5% 以下的病人,几乎都有复

①原文如此,似误,因一般皆作 Tropheryma whippleii。——译者

发性关节积血的经历,自发或在轻微外伤后发生。还可能发生肌肉出血。复发性关节积血可致增生性滑膜炎和软骨降解,放射线像上有骨侵蚀和变性改变。查体可见骨增大,咿轧音(crepitus),肌萎缩,关节挛缩等征。治疗急性单关节炎,可在关节肿胀初现时,补充缺失因子,使达正常水平的30%以上。发热或补充因子未能收效的病例,须作关节穿刺以排除脓毒性关节炎,后者在血友病患者中发生率也是增多的。慢性关节炎可用不抑制血小板功能的NSAID,慢性滑膜炎可在关节镜下作滑膜切除术(arthroscopic synovectomy),末期关节病可作全关节形成术(total joint arthroplasty)。

血红蛋白病

镰状细胞贫血(S-S)或镰状-β-地中海贫血杂合子,镰状C(S-C)和镰状D(S-D)病患者,常有多关节痛症状。局部细胞镰变,可使微循环受阻,引起骨梗死。患者常有胸、背和关节痛等疼痛危象。还可能发生疼痛性大关节炎,滑液常为非炎症性,持续数日至数周。关节X线片上,干骺端常能见到骨梗死。约33%S-S和S-C病例发生股骨和肱骨头坏死。由于脾功能失常,镰状细胞病患者还可发生脓毒性关节炎和骨髓炎(50%为沙门菌所致)。成人中有痛风报道,但2岁以下幼儿中可能以手足疼痛和非凹陷性水肿(手足综合征)以及发热、白细胞增多等为镰状细胞贫血的首发症候。治疗为静脉补液,给氧,镇痛剂等。重型β-地中海贫血(Cooley贫血)病人因红系前体细胞增多而使骨髓大为扩增,导致骨质疏松和细微骨折(microfractures),这些改变主要见于下肢。

低丙种球蛋白血症

先天性X连锁低丙球血症(congenital X-linked hypogammaglobulinemia)(Bruton病)和获得性普通可变型免疫缺陷(acquired common variable immunodeficiency)病人都能发生一种非侵蚀性、非感染性大型寡关节炎,静脉注射丙种球蛋白治疗有效。但他们也能发生由普通病原体即支原体所致脓毒性关节炎,故须认真排查。选择性IgA缺乏伴有不同风湿症候,虽无临床病变亦可检出自体抗体。另如系统性自身免疫病,包括SLE和幼年性类风湿性关节炎以及脏器特异性自身免疫病如I型糖尿病、重症肌无力等,亦可见于IgA缺乏者。

糖尿病

关节活动受限的糖尿病性僵手综合征(diabetic stiff hand syndrome)(糖尿病性手关节病,diabetic cheirarthropathy)约见于30%~75%病程久远、控制不良的1或2型糖尿病人。患者在不知不觉间,发生屈曲挛缩,手指皮肤增厚,可能误作硬皮病。这些改变可能由于腱组织过度糖基化(glycosylation),糖醇聚积,致使皮肤水含量过多,僵硬度增加。由于手指不能充分伸展,故体检时常能见到"祈祷手"征(prayer sign)。长期糖尿病者中,发生Charcot关节(神经病性关节)的不到1%。但所有病人都有糖尿病性末梢神经病,最常见的表现是足的无痛性肿胀,最常受到破坏的是跗跖关节。跗中塌陷所致畸形(摇椅状足,rocker bottom feet),骨隆凸处皮肤感觉缺失,可能发生溃疡和感染。X线片有诊断意义,治疗须包括支持性袜和保护性支重。但与Charcot关节不同,糖尿病性骨溶和糖尿病性肌营养不良是糖尿病特有的,前者特征是跖骨远端和趾骨近端骨质吸收,放射线像上出现典型"舔糖"状。疼痛不一,治疗为姑息性,因为病变可能自行结束。糖尿病性肌营养不良时,一侧或两侧大腿近端肌肉可有剧痛和感觉迟钝。另如腕管综合征,粘连性肩关节囊炎("冻肩"),手屈肌腱鞘炎,弥漫性特发性骨质增生,脓毒性关节炎等,糖尿病人中发生也较多。

甲状腺病

有临床甲状腺功能减退(hypothyroidism)症状(促甲状腺素>20 μU/mL)的病人,33%有筋骨症状。患者可能以腕管综合征、Raynaud现象及类似纤维肌痛的症状前来就诊。甲状腺功能减退严重的病人,可能出现一种非炎症性肌病,近端肌软弱,肌酸激酶(creatine kinase)水平增高,临床上可能误作多肌炎(polymyositis)。同样,黏液性水肿病人大关节(特别是膝)也能发生对称性关节病,滑液为非炎症性改变,黏度增加。甲状腺功能减退与软骨钙质沉积病的关系尚有争议,但甲状腺功能亢进(hyperthyroidism)

病人最初可能发生近端肌病(70%),粘连性肩关节囊炎(10%),骨质疏松,甲状腺性四肢病(thyroid acropathy)等。后者约见于不到1%的Graves病患者,表现为手软组织肿胀,指(趾)杵变,以及主要累及掌指骨干的骨膜炎等。疼痛一般不重,放射线像上改变典型,尚无有效疗法。

甲状旁腺病

原发性甲状旁腺功能亢进(primary hyperparathyroidism)可以骨质疏松和骨折出现,或为软骨钙质沉着和假痛风急性发作。重度甲状旁腺功能减退幸甚罕见,隐约肌痛有如纤维肌痛症,还可见到可逆性、无痛性近端肌病及囊性纤维性骨炎(osteitis fibrosa cystica)。后者放射线像上有典型改变:指骨桡侧骨膜下吸收,手和锁骨远端有小侵蚀,以及分立性溶骨性损害(Brown瘤)等。严重甲状旁腺功能亢进时,还有异位钙化、关节松弛、肌肉破裂等报道。甲状旁腺功能减退也与肌病及异位钙化有关。假性(pseudo-)和假性假甲状旁腺功能减退(pseudopseudohypoparathyroidism)病人两侧第4掌骨缩短。

肢端肥大症

肢端肥大症(acromegaly)病人中,约75%都会发生一种非典型骨关节炎。最常发生症状的部位是膝,肩,髋,腰骶,颈椎等处,但X线片上的最典型改变是见于手。还可能发生腕管综合征(50%),Raynaud现象(33%),近端肌软弱,但肌酸激酶活力仍正常。

高脂蛋白血症

Ⅱ型家族性高胆固醇血症(type Ⅱ familial hypercholesterolemia)伴有腱黄瘤(tendinous xanthomas)和结节性黄瘤(tuberous xanthomas)及发作性跟腱炎(Achilles tendinitis)。多达50%病例出现急性游走性关节炎,持续可至1月,有如风湿热。大关节受累比小关节更为突出。此外,膝和踝还可能发生一种急性自限性单或寡关节炎。所有血脂增高(hyperlipidemia)病人,首先都须排查痛风,才能把症状归咎于高脂蛋白血症(hyperlipoproteinemia)。治疗可用NSAID,调治血脂紊乱的基础病因亦不可少。

PAGET 病

Paget病能引起骨痛和畸形。关节痛是骨病区继发骨关节炎引起的,最常见于髋、膝和椎骨。脊柱Paget病所致椎管狭窄亦有报道。

肥大性骨关节病

肥大性骨关节病(hypertrophic osteoarthropathy;HOA)是包括指(趾)杵变、长骨(胫、股和桡骨近端)骨膜炎以及关节炎等症候的综合征,可分为原发(遗传性)和继发性两型。继发性HOA病人中,伴有非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer)的达80%~90%。其他病因还有肿瘤(间皮瘤),慢性肺感染,先天性心脏病,肝硬化,炎症性肠病等。HOA病人可以骨病和非炎症性关节病出现,系关节周围骨膜发炎所致。X线像上有诊断意义的改变如骨膜阜起,长骨远端有新骨形成。治疗为对症疗法,原发基础病因成功矫治后,HOA亦可消失。

白血病和淋巴瘤

白血病(leukemia)可以对称性或游走性多关节炎、单关节炎(罕见)、背痛(10%)或夜间骨痛出现。约15%~60%成人和4%~6%儿童急性白血病患者有关节症候。关节痛一般是由于白血病性滑膜浸润,一般累及踝或膝。关节疼痛程度比临床表现更为严重。滑膜渗漏罕见。末梢血中白细胞计数可能正常,但乳酸脱氢酶则皆增高,常达极高水平。约50%病例放射线像正常。白血病治疗成功,筋骨症状亦可消失。夜间骨痛是淋巴瘤(lymphoma)病人最常见的筋骨症状。T细胞性淋巴瘤病人,偶可发生一种慢性非侵蚀性多关节炎及红皮病(erythroderma)。

癌性多关节炎

罕见情况下,多关节炎可能是潜在癌症的表现方

式,可能在癌症发现数月前即已出现。与此有关的癌症,最常见的是乳腺癌及其他非胸内癌症。提示癌性多关节炎(carcinomatous polyarthritis)的临床症候如突发性非对称性血清性多关节炎,主要累及下肢,患者则为60岁以上老人。风湿性多肌痛和类风湿性关节炎是必须排查的。治疗内在癌症,关节炎即可改善。

掌筋膜炎和关节炎综合征

卵巢癌是掌筋膜炎和关节炎(palmar fasciitis and arthritis)病人最常见的癌症,表现为剧痛和对称性炎症性多关节病及筋膜炎,主要累及手,其次是足。由于血管舒缩可能失稳,因此诊断上可能误作反射性交感性营养障碍综合征(reflex sympathetic dystrophy syndrome)或类风湿性关节炎。该综合征提示预后不良,因为一般是在肿瘤转移后发生的。治疗收效不一,但内在肿瘤如能根治,此症亦可改善。

多中心性网状组织细胞瘤病

多中心性网状组织细胞瘤病(multicentric reticulohistocytosis;MRH)表现为慢性对称性炎症性多关节病,最常累及手和颈椎。临床表现可能类似类风湿性关节炎,但远端指关节滑膜炎可甚突出,50%病例发生严重致畸性关节炎,甲床周围以及面、手、耳和其他部位(皆在腰部以上),出现红褐色或黄色硬质丘疹结节性损害(珊瑚状颗粒),起伏不一。皮肤损害的组织学特征有诊断意义。但约66%病例在这些诊断性小结出现后数月至数年,即有关节炎发生。其他相关症候还有黄色瘤(xanthelasma)(33%)和不同类型恶性损害(25%),可能在MRH前也可能在其发生后出现。关节炎如为侵袭性,治疗可用胞毒药物。

结节病

结节病(sarcoidosis)患者中,约2%~38%有关节症候,包括关节炎,关节周围炎(periarthritis),关节痛等。风湿性病变有急性和慢性两型。急性型由关节炎、结节性红斑和胸片上肺门淋巴结病等三联征构成(Lofgren综合征),可能伴有发热。关节炎最常见于膝、踝,关节周围痛可很剧烈。治疗可用NSAID及秋水仙碱,经历数周后,症状可能自行缓解。次常见型关节受累是以滑膜炎出现,这类病人的结节病起病徐缓,更为慢性和系统性。关节炎一般是多关节炎、寡关节炎或单关节炎,累及小或大关节,通常都非破坏性,但有些病例为侵袭性。结节性损害累及骨和软组织,可致指(趾)炎(dactylitis)。慢性结节病性关节病与急性型不同,有炎症性滑液,滑膜活检有肉芽肿性改变。治疗可用NSAID,小量皮质激素,羟氯喹,氨甲蝶呤或硫唑嘌呤。结节病的其他筋骨症候还有溶骨或骨硬化性损害和肌病等。

复发性多软骨炎

复发性多软骨炎(relapsing polychondritis;RP)是一种罕见的多系统病,以软骨组织反复发炎为特征。一般以外耳、喉、气管或鼻软骨突发性疼痛和红斑出现。也可能表现为非侵蚀性、血清阴性多关节炎或寡关节炎,累及小、大或肋骨软骨关节(23%~47%),眼炎如巩膜表层炎或巩膜炎,也可能以耳前庭病变出现。RP被认为是针对软骨成分的细胞免疫反应引起的,活检如有破坏软骨的急性和慢性炎症改变,即可支持本病诊断。RP晚期后果包括耳郭或鼻畸形,视力或听力减低,气管狭窄或萎陷,主动脉环扩张所致主动脉瓣关闭不全以及其他心血管病等。RP病人常伴有的病变如系统性血管炎,各种结缔组织病(如类风湿性关节炎),骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome)和其他癌症,甲状腺病等。治疗须视病情轻重和有无重大脏器受累而定。轻型炎症发作可用NSAID,秋水仙碱,氨苯砜,小量皮质激素等。危及生命或危及脏器的并发症,可用大量皮质激素及免疫抑制剂如氨甲蝶呤或环磷酰胺。

囊状纤维变性

囊状纤维变性(cystic fibrosis)病人中,约40%有非破坏性炎症性单关节病发作,最常受累的是手指和下肢关节。这种关节炎估计是慢性肺感染所致免疫

复合体引起的。发作持续数日,可能伴有发热和结节性红斑。其他筋骨症候还有吸收不良所致骨质疏松和骨软化,更少见的还有肥大性骨关节病和小血管炎。

家族性地中海热

家族性地中海热(familial Mediterranean fever; FMF)是常染色体隐性疾病,相关*MEFV*基因在16号染色体上,特征为持续1~3日的不规则发热和1种以上炎症症候。发作时50%~75%病人都有关节炎,一般都是间歇性单关节炎,累及膝或其他大关节,但也有约20%病例是多关节炎。局限性关节痛和压痛之烈,远逾肿胀、潮红和发热的程度。治疗关节炎须用镇痛剂,因为糖皮质激素对此无效。非发作期关节功能仍能恢复,关节破坏罕有发生。但也有约10%病例,关节炎发作持续数周甚至数月,可能造成关节(特别是髋关节)损伤,而需手术。预防FMF发作及淀粉样变性的长期并发症,可用秋水仙碱。

色素性绒毛结节性滑膜炎

色素性绒毛结节性滑膜炎(pigmented villonodular synovitis;PVNS)的特征是中年起病,疼痛和肿胀位于膝或髋,也可能在肌腱或黏液囊。滑膜特征是出血性,放射线像可见软组织肿胀,骨质溶解,软骨下囊肿,骨侵蚀等。但PVNS是非恶性损害,可能类似血管瘤、脂肪瘤和黄瘤,细胞常为混合性。治疗可作滑膜切除术。

今后展望

随着免疫学和遗传学的进步,预料这些疾病的发病机制很多也会得到更多了解,而由这些非寻常病变的病因方面的认识,还将开发出诸如免疫调节剂和利用金属蛋白酶抑制剂的软骨保存疗法等新的治疗方法。

推荐阅读

Barnard J, Newman LS. Sarcoidosis: Immunology, rheumatic involvement, and therapeutics. Opin Rheumatol, 2001, 13:84-91.

结节病的全面复习,对结节病时关节、骨和肌肉受累的治疗论述甚详。

Slot O, Locht H. Arthritis as presenting symptom in silent adult coeliac disease. Two cases and review of the literature. Scand J Rheumatol, 2000, 29:260-253.

以关节炎出现的成人静寂乳糜泻,报道2例并复习文献。

Smith LL, Burnet SP, McNeil JD. Musculoskeletal manifestations of diabetic mellitus. Br J Sports Med, 2003, 37:30-35.

本文强调血糖控制良好,似能防止或改善糖尿病时筋骨风湿症候的发生。

von Kempis J. Arthropathy in hereditary hemochromatosis. Curr Opin Rheumatol, 2001, 13:80-83.

有关血色病性关节病遗传学和发病机制的综述。

(王贤才 译;王小磊,吕媛媛 校)

第292章
特发性多灶性纤维硬化

Wilmer L. Sibbitt, Jr.

特发性多灶性纤维硬化(idiopathic multifocal fibrosclerosis;IMF)是一种炎症性疾病,特征是有炎症性假瘤发生,造成腹膜后纤维化、纵隔纤维化、眶假瘤、Dupuytren挛缩、淋巴样增生、Peyronie病、血管炎、甲状腺炎、原发性胆汁性肝硬化、睾丸纤维化、硬脑脊膜炎等,以不同组合方式出现。腹膜后纤维化(retroperitoneal fibrosis)(Ormond病)是IMF的一种,腹膜后因纤维增生致使有关结构包括大血管、输尿管、神经、肾、胆管树等受困和扭曲变形。

流行病学

IMF是罕见病,患病率估计<20/100 000,每年发生率<3/100 000。但在有此诱因的相关群体中,这些数字要高出很多。举例说,美西麦角(methysergide)即与此症有关,服药者每年IMF发生率可达1/5000。平均就诊年龄56岁,男女之比为3:1。累计保险存活率1年时86%,2年时78%。

病理生理学

IMF的组织病理学特征是有多灶性纤维化,肉芽组织,B细胞,辅助性T细胞,大量表达巨噬细胞标志的梭状细胞,以及活化成纤维细胞等。T细胞受体重排已有报道,40%与HLA-B27相关,确否仍待证实。主动脉变性和炎症性病变(动脉粥样硬化,主动脉炎,遗传性胶原病,外伤,感染,主动脉瘤等)脱失的炎症性脂类和氧化的脂蛋白,经主动脉外膜进入腹膜后,激起剧烈炎症反应。因此如有IMF,应注意追查主动脉病。可能与此混淆的情况如淋巴瘤,弥漫性腹膜后癌(胰、前列腺、卵巢、肾、子宫颈、类癌、胃硬癌),Wegener肉芽肿病,黄色肉芽肿性肾盂肾炎(xanthograunlomatous pyelonephritis),慢性肾盂肾炎,结核,麦地那龙线虫感染(guinea worm infection),结节病,主动脉移植物感染等,应由适当影像检查、活检及血清学试验等排除。**继发性腹膜后纤维化**可能由于药物和毒素(美西麦角,甲基多巴,左旋多巴,麦角,溴隐亭,培高利特〈pergolide〉,石棉,氟嘧啶〈fluoropyrimidine〉等),主动脉瘤,恶性肿瘤(转移癌,类癌,淋巴瘤),腹膜后损伤(出血,感染,放射,手术,支架,血管造影),自身免疫病,Erdheim-Chester病,结核,结节病,胆道病,淋病,上行性淋巴管炎等原因。

临床表现

IMF通常表现为:(1)孤立性腹膜后纤维化;(2)腹膜后、肠系膜、肺及关节周围纤维化并有皮下脂膜炎;(3)硬化性胆管炎、腹膜后纤维化和Riedel甲状腺炎三联征,(4)其他较少见的联合症候。发生在腹膜后时,IMF一般表现为(1)下腹、腰骶部或胁腹部的不很明确的疼痛;(2)脏器梗阻所致呕吐、腹泻或脱水;(3)肾盂积水和肾功能障碍;(4)严重末梢水肿和静脉曲张;(5)跛行,疼痛,感觉迟钝,软弱,以及神经受困和硬膜外脊髓受压所致痉挛状态,还可能发生肺栓塞,深静脉血栓形成,肠、膀胱和支气管梗阻等。纵隔纤维化可能形成淋巴瘤样肿块及上腔静脉综合征,而使上肢、颈、头等处静脉扩张。也可能发生肝外门静脉梗阻,门脉高压,食管静脉曲张,眼色素层炎

等。应迅速确诊,并予积极治疗。

诊断

诊断须由计算机断层成像(CT),磁共振成像(MRI),适当对比剂的尿路造影等检查,证明腹膜后炎症反应,输尿管、大血管、胆管树或胰管梗阻,或为弥漫或分立性单或多灶性腹膜后肿块。纤维化可能波及肠系膜根、膀胱及支气管周围,致使肠管、尿道和支气管被牵拉、梗阻或变形(扭曲)。铟-111 标记白细胞及镓核素扫描,可用于排查脓肿,证明炎症性过程,并可追踪病情活动性。自身免疫病、药物和毒素接触等,应由周密病史和血清学试验排查。所疑肿块确定后,一般皆须活检确诊,同时排除可能与此混淆的病变,特别是肿瘤和感染。活检可在 CT、超声、纵隔镜、腹腔镜或腹膜后探查的指导下进行,经皮针刺活检常能如愿。

预防和治疗

有关 IMF 的预防和治疗建议,都是在较小病例组和病例报告的基础上提出的,最重要的防治对策就是去除病因,最常见的就是病原药物。除此以外,IMF 的治疗一般都是经验性的,但可能也是必需的,因为病变往往是进行性和致死性。非手术疗法如大量口服皮质激素,脉冲式应用甲泼尼龙(methylprednisolone),青霉胺,硫唑嘌呤,环磷酰胺,环孢素等,都有一定疗效。以他莫昔芬(tamoxifen)为主药的治疗,临床依据虽甚有限,但有一定效果,毒性也较小。大静脉受累和有静脉血栓形成的病人,须终生抗凝。手术处置包括纤维性肿块的化解和对输尿管、胆道、静脉及动脉阻塞的支架支撑。而对腹主动脉瘤的手术修复或安置支架,可使 IMF 加剧,但也可能使之减轻,因此动脉瘤的治疗必须因人制宜。

今后展望

药物、晶体或解剖改变激起的与 IMF 有关的炎症和细胞因子网络,目前还了解不多,但可能是与其他纤维性病变相似的。目前尚须开发和建立 IMF 动物模型。全国登记和单位协作体制,也是推动这种罕见疾病的研究所必需的。预防细胞炎症的新疗法和针对各细胞因子的生物制品,亦可用于 IMF 的治疗。抗脂药物特别是他汀类(statins),在阻止主动脉粥样硬化区胆固醇晶体的局部传播上,可能有一定作用,故有助于 IMF 的预防。新疗法如经皮活检,腹膜后镜检查(retroperitoneoscopy),血管内和输尿管内支架,以及血管与动脉联合成形术等,对 IMF 的治疗可能也有帮助。

推荐阅读

Al -Nafussi A, Wong NA. Intra-abdominal spindle cell lesions: A review and practical aids to diagnosis. Histopathology, 2001, 38: 387 – 402.

腹内梭状细胞损害的优秀综述,重点讨论组织病理学方面的改变和诊断。

Katz R, Golijanin D, Pode D, et al. Primary and postoperative retroperitoneal fibrosis – experience with 18 cases. Urology, 2002, 60: 780 – 783.

原发和手术后腹膜后纤维化 18 例分析,讨论肾造瘘术引流、输尿管支架、输尿管松解和再植入等疗法。

Oguz KK, Kiratli H, Oguz O, et al. Multifocal fibrosclerosis: A new case report and review of the literature. Eur Radiol, 2002, 12: 1134 – 1138.

多灶性纤维化,报道 1 例并复习文献,强调腹膜后纤维化、纵隔纤维化、硬化性胆管炎和 Riedel 甲状腺炎等相互关系。

(王贤才 译;王小磊,吕媛媛 校)

第 293 章

关节病的手术治疗

Joseph A. Buckwalter

肌肉骨骼病变特别是持重关节的关节炎,是发生慢性疼痛、畸形和功能障碍的常见病因。由于人们的平均寿命还在延长,有临床意义的关节炎仍在增多。不能由非手术疗法解除的造成体质虚弱的关节痛,是手术处置的最常见指征。美国每年约做全膝置换术25万例,全髋成形术约为每10万人口中60例。

就解除疼痛和改善功能而言,髋和膝全关节成形术是所有手术治疗中收效最佳的,但也有一定风险。评估手术风险和预期效益时,必须深入了解围手术期和手术后可能发生的并发症。要向病人说明短期和长期前景及坚持随访的重要性。虽然如此,手术治疗确能使很多苦于关节炎疼痛和畸形,不能以非手术疗法获得改善的病人,得到极大缓解。

手术指征

手术治疗关节炎的主要指征是不能由非手术疗法解除的疼痛。另一指征是功能丧失,如已因慢性病趋于融合的髋关节。其次,手术亦可用来防止病变的发展。这方面的例证如通过核心减压,减少髋骨因缺血性坏死而致萎陷的风险,骨折对接不良时通过截骨术(osteotomy)也可使邻近关节的变性改变放慢。

除了那些可使脊柱失稳和神经受累的关节病变外,关节炎的手术治疗都是择期性的。因此应让病人了解并在用尽一切可行的非手术选项后,再来考虑手术问题。不仅如此,病人还要能使受治关节切实康复到享用手术效益的程度。举例来说,不能下床活动的病人如因关节炎使髋丧失功能,作髋关节单纯切除术可能就比作全髋置换术好。

手术前检查

很多关节炎病人由于多关节或脏器系统受累,症状发生的确切原因并非都是一目了然的。髋关节炎或缺血性坏死、股骨头萎陷病人,常以剧烈膝痛出现,而髋部症状则甚轻微。同样,同时具有髋和腰椎关节炎或肩与颈椎关节炎,也能构成诊断难题。还有很多类型关节炎,引起的畸形或活动范围受累之重,可能很难排除神经受累甚至脓毒感染。这类病人除常规关节平片外,可能还须加作关节穿刺,不同药物的关节注射,电诊断检查及其他影像检查。

像所有外科病人一样,矫外病人手术前也须取得周密病史和全身体检,常规血液和化学检查亦不可少。是否须拍胸片和作心电图,应根据病人年龄和既往内科病史,由麻醉医师决定。很多因关节炎拟作手术治疗的病人都已高龄,或有可能累及多系统的病变存在。因此术前须注意检查心、肺、肾和末梢血管功能,必要时酌为治疗。

关节成形术前一般都须检尿,以发现细菌尿,因为它可使术后感染的风险增加。无症状细菌尿可能只是需要加用抗生素预防,但如有系统性感染症候如发热或白细胞增多,可能即需更长时间治疗,推迟择期手术。龋齿或其他牙周感染,以及咽炎和其他可能发生术后血源性感染的病灶,术前都应检查并予治疗。

有类风湿性关节炎(RA)、Down 综合征及其他已知与颈椎失稳(cervical instability)有关的病变时,应摄取颈椎的筛查性屈、伸侧位片。如有任何失稳迹象,都应请脊柱外科医师进一步检查、评估。这样有临床意义的颈椎半脱位就能在任何择期性手术前,引起充分关注,或提示应采用区域麻醉而不是气管内麻醉。

有些药物手术前可能就要停用。有些人们常用的草药和巨量维生素,据信能增加麻醉风险,干扰术后血栓栓塞症的预防疗法。服用抗血栓形成药的病人,术前可能要停药或改药。根据病人发生血栓栓塞症风险和现治疾病的情况,内科医师可能只是简单地停用库马定(coumadin),至使凝血酶原时间恢复正

常，或在术前代之以肝素静脉注射或皮下分割注射4~5日。肝素半衰期较短，易于掌控，术前数小时停用即可。情况更严重时，如曾有肺栓塞史，应考虑安置下腔静脉滤器。

肥胖

正常步行时，估计每磅体重向下肢关节传送的压力约3~4。因此肥胖可使膝的骨关节炎提早，半月板撕裂增多，是不足为奇的。有些肥胖病人减肥后感觉关节炎症状有不同程度减轻。减肥也能使手术成功的概率增加，感染、创口并发症和失血减少。但肥胖是否与全髋或全膝置换早期松动有关，则仍有争议，也许是肥胖病人可能活动较少之故。有一处以上关节炎的病人，控制体重可能更难，因为他们不能从事需氧运动，外科医师可能会建议他们手术治疗，尽管肥胖会使手术治疗的风险增加。

疾病相关因素

手术选项和指征，视风湿病情况而异（表293-1）。有些类型关节炎的病人，手术并发症的发生率增多，或因存在某些情况而需在围手术期给予特别关注。

骨坏死

骨坏死（osteonecrosis）即无菌性坏死（aseptic necrosis），最常累及股骨头，但股骨内髁和肱骨头处也不少见。治疗尚有争议，至少部分是由于对它的自然病史还缺乏了解。抗炎药、关节内激素注射和持重保护等，虽可使症状暂时缓解，但远期转归似不能以此而发生改变。同样，关节镜下清创（arthroscopic debridement），清除膝内碎屑，虽能使机械性疼痛改善，但也不能防止病情的发展。

骨坏死的手术治疗，大多是对髋提出的。中心减压术（core decompression）即从股骨外侧皮质取一骨芯，进入骨坏死损害的中心。一般是在荧屏介导下，以管状钻（cannulated drill）作成，但只能用于尚未发生股骨头萎陷及相关髋臼改变的病人。增加腓骨血管化骨移植，虽能使疗效稍为延长，但却要付出手术时间大为增加和供材区发病率的代价。

表 293-1

关节炎手术治疗选项

关节炎类型	受累关节	常用手术选项
骨关节炎	膝，髋，肩	关节镜下清创
		截骨术（髋，膝）
		关节融合术
		关节成形术
	指间，腕	滑膜切除术
		关节融合术
	踝	关节镜术
		关节融合术
		关节成形术（不多）
	肘	关节镜下取除游离小体
		关节成形术
类风湿及其他炎症性关节病	膝，髋，肩	关节镜滑膜切除术
		关节成形术
	腕	关节镜滑膜切除术
		关节融合术
		关节成形术（不多）
	踝	关节融合术
		关节成形术（较多）
	肘	关节镜滑膜切除术

股骨头已经萎缩的病例，通过再定向截骨术（redirectional osteotomy），可把股骨头完好部位安置在持重部位，从而解除疼痛，保存关节功能。但这种手术技术要求很高，不能用于股骨头损害较大和整个股骨头都已受累的病例，他们应作关节融合术（关节固定术）（arthrodesis）或关节成形术（arthroplasty）。

强直性脊柱炎

强直性脊柱炎（ankylosing spondylitis；AS）所致晚期髋病患者，关节置换可使疼痛减轻，功能改善。截骨术矫治脊柱畸形，也能使一些病人受惠。脊柱受累能引起广泛性韧带钙化和异位骨化（heterotopic ossification），造成区域麻醉（regional anesthesia）困难甚至无法进行。病程久远的病例，颈、胸、腰段脊柱也能发生严重后凸性畸形，影响气管内插管。胸部活动受限，也使术中和术后护理更为复杂。AS病人手术时和手术后出血量，比无此症的类似健康者要多。发生这种出血倾向，可能是由于软组织骨化，使其血管收缩以利止血的功能不如正常组织，因为此外在血凝和血小板功能上似乎并无相关缺陷。

AS、弥漫性特发性骨增生（hyperostosis）和外伤后骨关节病患者，手术后更易发生异位骨化。全髋关

节成形术后,AS病人疼痛虽大为缓解,但由于关节周围异位骨化以及长期软组织挛缩和肌肉萎缩等影响,整个关节活动范围仍常受限。为防止术后软组织骨化,已提出种种对策,最有效的仍推局部放疗,对术后异位骨形成的防范作用最佳。术后早期开始对髋和外展诸肌实施分割和单剂放疗,即可收效。

银屑病性关节炎

银屑病性关节炎(psoriatic arthritis)病人有一独特的围手术期风险,即所谓**同形**(isomorphic)或**Koebner现象**,这是由于手术的生理和精神应激作用,造成银屑病在手术部位的突发或加剧。也可能由此导致银屑病的全身性突发或加剧。银屑病患者术后是否更易发生感染,则仍有争议。

血友病性关节病

血友病(hemophilia)病人,早年即可有关节病出现。较轻损伤即可导致关节积血(hemarthroses),引起慢性滑膜炎和挛缩。虽然围手术期出血风险增高,但血友病人仍能从手术获益不少。如膝和肘常作滑膜切除术,一般都能收到良好效果:疼痛缓解,关节活动范围增大,复发性关节积血亦可减少。血友病性关节病患者,全关节成形术后,发生晚期感染的风险似增加,也许与关节积血有关。重要的是要对脓毒性关节炎和关节积血尽快作出鉴别,并予相应治疗。

手术选项

虽然由于关节受累情况不同,手术方法也很不同,但有些原则是广泛适用的。目前对关节炎应用最广的手术是关节镜术,关节融合术,截骨术,关节成形术等。

关节镜术

过去30年来,关节镜下手术(arthroscopic surgery)已取得很多进步。一般是作两个小切口进入关节,关节镜即由其中一个切口进入,各种关节镜器材则由另一切口插入。切口一般都作得极小,无需缝合。有些关节镜操作,甚至无需全麻即可完成。

最初关节镜是诊断工具,意在防止不必要的膝关节切开术。以后关节镜操作的进步,利用这一技术,可以对很多关节实施介入性轻微的操作,效果常比开放性手术要好。举例说,关节切开的半月板切除术(meniscectomy)后,恢复期常需数周甚至数月,膝关节发生早期变性改变的也常见。但在关节镜下实施的部分半月板切除术,多数病人几乎都只需2~3周恢复时间,随访12年,膝关节功能良好。

虽然磁共振成像(magnetic resonance imaging)法诊断半月板撕裂,准确率接近90%,但对软骨面损害(如骨关节炎时),准确率和敏感度都不高。因此只能根据临床检查,决定是否要对关节痛作关节镜检查。直接由机械性原因如半月板撕裂(图293-1),软骨损害,关节撕裂,游动体(loose body)等引起症状的



A



B

图293-1 关节镜下所见内半月板变性撕裂。A,B分别为关节镜下切除前和后。

膝、肩、腕等炎症性关节病，尤其适合关节镜处置。距胫前骨赘对踝前区的损伤，也可由关节镜术处置，切除骨赘。晚期骨关节炎病例，关节镜清创和软骨成形术虽可使症状暂时改善，但无济于该病的自然病程。

关节镜术也能作滑膜的微创切除术。现已证明，这种手术对炎症性病变所致滑膜炎、血友病性关节病和色素性绒毛结节性滑膜炎（pigmented villonodular synovitis）等情况特别适用，可使疼痛减轻、关节功能改善。关节镜下滑膜切除术似还能使血友病患者的关节积血发生率减低。

髋关节镜术比膝和肩部关节镜术的施用少得多，部分是由于外科医师在这方面的经验还很有限，而且在处置指征上仍有争议。髋的三维结构和它周围的软组织，也使关节镜难以进入。并发症包括暂时性神经麻痹等也不少见。但在有经验的关节镜师处置下，在清除关节内游动小体，清理关节唇撕裂，界定病因不明性髋痛的病理改变等方面，还是大有可为的。

截骨术

截骨术（osteotomy）是对骨的截除和重组。常见指征如骨折对接不良的畸形矫治，肢体长度不一的修整缩短，矫正关节病区载重力使其符合健康要求等。

髋

目前截骨术用于髋部，意在解除由发育不良或骨坏死所致疼痛。髋发育不良时，承受股骨头的髋臼表面异常小，使得关节软骨所受总体压力增大。髋关节发育不良并有症状的病人，平片上如仍有软骨间隙存在，旋转髋臼、股骨头，使载重力分布在较大关节面上，可使病人受益。同样，某些适选股骨头显症性骨坏死病人，在股骨近端作旋转式截骨术，也可把股骨头上的坏死区移出到载重区外。但髋截骨术技术要求很高，只宜用于残余软骨虽甚丰厚，但仍苦于病痛的年轻病人。

膝

截骨术用于膝关节，意在矫正载重轴，使其脱离胫股关节的变性部分，通过残留的正常软骨部。此举也能促使新除负荷的变性区长出纤维软骨。有中度内翻畸形的关节炎，可在胫骨近端作外偏截骨术，而内翻畸形大多皆可由股骨远端截骨术矫治。这种手术一般是为孤立性单区非炎症性病变的年轻、活跃而步履不便的病人考虑的。手术后 10 年，约 60% ~ 65% 病人仍功能良好。全膝关节成形术功能和使用寿命的提高，已使美国截骨术数量大为减少。

关节融合术

关节融合术（arthrodesis）即切除两骨连接面，并在关节外或内部固定至达愈合。距下和指间关节炎时顽固性疼痛，别无替代选项，最适于这种手术疗法。近来尽管踝或腕关节成形术已有进步，关节融合术仍为这些关节末期关节炎的主要手术疗法。手术达成的融合率很高，持续时间也够长。近来发表的资料证明：随访 44 年，踝关节融合术仍能有效地解除关节疾苦，同侧膝关节也未发生疼痛和变性。

关节置换术的改善，假体（prosthesis）使用寿命的延长，矫正技术的提高，以及病人期望值的增加，使得选择关节融合术的病人百分数已在减少，更愿选择髋、膝、肩的关节成形术。但是从事体力劳动的青年人，如果寿命可能长于关节中一种以上人造部件，他们的严重单关节炎，可能仍须考虑关节融合术。这种手术能解除关节疼痛，还能在两骨间建立牢靠而稳定的连接，即使神经运动和韧带功能缺失也能如此。正是由于这些原因，治疗与臂丛损伤、三角肌功能丧失和顽固性失稳有关的肩功能失常，关节融合术仍甚实用。同样，膝融合术也能在四头肌或腘旁肌（hamstring）功能缺失的情况下，解除下肢疼痛，建立稳定的骨连接。

但是关节融合在关节功能上的明显限制，也是很多病人难以接受的。肘融合虽很牢靠，但由肩和腕活动，仍不能使肘失动得到完全补偿。同样，膝融合也会影响很多功能，包括驾车和使用公交的困难。因此现在膝融合只用作顽固性感染或膝不能重建时的补救性手术。髋融合术约 60% 病例难以坐下，步态改变，同侧膝痛，还可发生虚弱性背痛。

关节切除成形术

关节切除成形术（resection arthroplasty）即切除关节的一或两个关节面，使骨端连接。最初是用于结核性髋关节炎的治疗，现在只作为补救性治疗选项，用于关节持续感染，不能重建的关节，以及运动障碍者髋关节炎等情况。后者如脊髓灰质炎所致疼痛性

髋关节炎，由于运动性功能缺陷，不能提供全髋成形术所需的软组织稳定性。但是最常见的适应证仍是全髋成形术后的顽固性感染。术后患肢虽会明显缩短，但只要神经功能完好，多数病人的感染都能完全根除，利用加高鞋垫和步行辅助器，仍能随意活动。

关节成形术

髋

早期髋关节成形术(hip arthroplasty)是在髋臼和已作切除的股骨近端间放置插补物(interposition materials)，治疗髋的炎症和脓毒性病变。所用插补物不一，包括木料，派瑞克斯(耐热玻璃)(Pyrex)，金属，局部软组织等，即在此处作杯状或定型关节成形术。大小和形态都与已用特殊圆凿切除的原有股骨头相似。经此治疗，虽也有长期成功的报道，但多数病例都会发生假体松动，臼缘骨溶和早期失效。

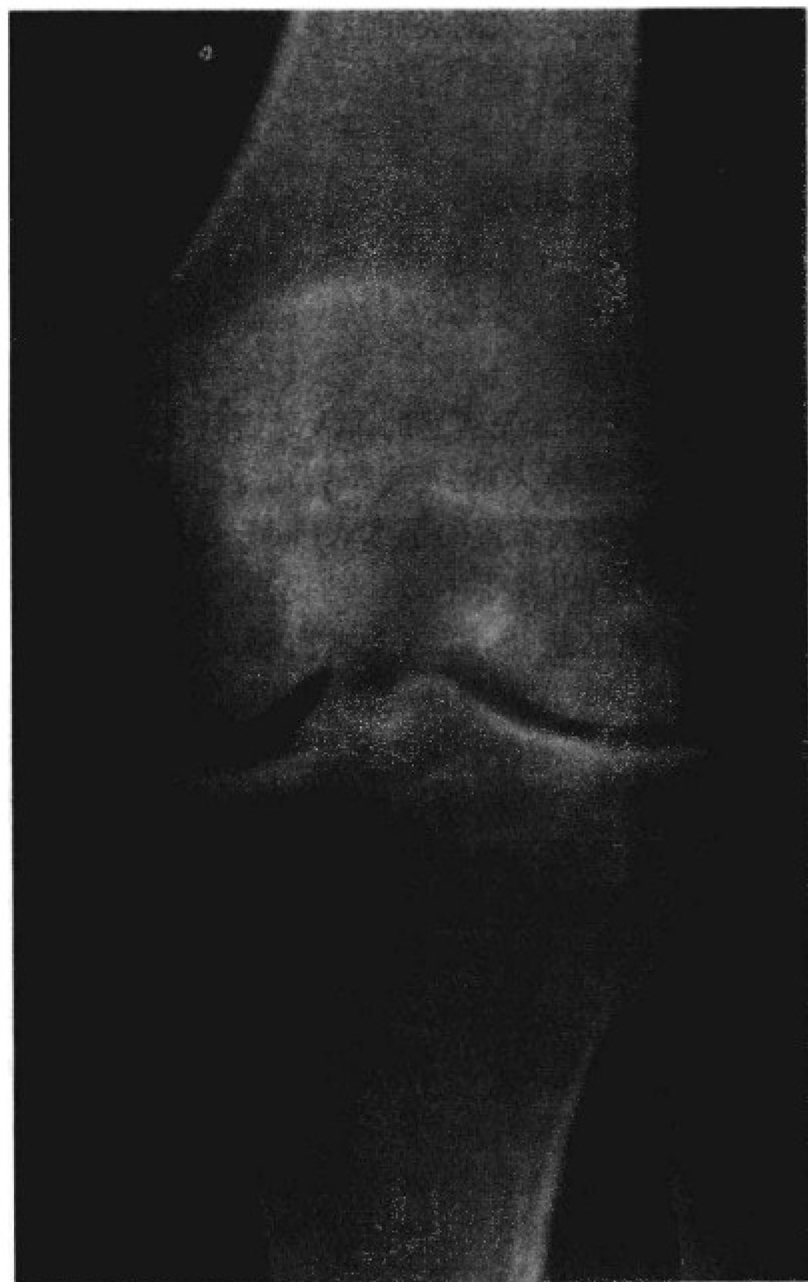


图293-2　膝的严重骨关节炎。典型放射线征包括关节腔消失，骨赘，软骨下硬化等。还可见到内翻畸形。

1960年代，John Charnley推出的低磨损度髋关节成形术，才使这项手术面目一新。他的髋臼模型是以高分子量聚乙烯重塑表面，以接纳用髓内钢针固定的金属小股骨头；现已成为全髋置换术的基础。

估计美国每年约做全髋关节成形术200 000例以上。30年的临床经验和实验研究，已使功能效果大为提高，且经久耐用。由于感染和其他手术后并发症大为减少，无菌性松动已成为假肢失效的主要原因。通过细胞培养、动物实验和回收部件的大量研究，现在对损耗原因、颗粒特征和机体反应等，都已有了更多了解。颗粒性碎屑主要似来自聚乙烯表面的磨损，促使破骨细胞对骨质的吸收，发生在黏固器材中聚甲基丙烯酸甲酯(polymethylmethacrylate)与骨以及非植入物中多孔假体与骨的界面。以后假体周围骨溶导致骨吸收、松动甚至骨或假体折断。放射线像上溶骨征象一般出现甚慢，很少在5年内见到。因此患者此后终生都要定期接受临床和放射线随访。一旦濒临失效，即可及早发现。

黏固技术的进步，已使股骨部件松动的发生减少，股骨固定可以保持20年以上。但是尽管黏固技术提高，髋臼部件失效率仍居高不下。非黏固方法是使骨长入部件的多孔表面，效果较好，植入10～15年后，髋臼松动率<6%，因此现在对髋臼部件几乎都采用非黏合固定。股骨方面差别就不是这样明显。虽然非黏固股骨部件15年时的松动率也只有3.4%，但是考虑到股部疼痛和骨质疏松区的固定作用，很多外科医师只对比较年轻的病人作此处置。

膝

虽然全关节成形术的开拓性研究，主要集中在髋关节，但膝已成为关节置换的最常见部位(图293-2，图293-3)。全膝关节成形术(total knee arthroplasty)包括对股、胫和髌骨关节面的置换。大多数全膝关节成形术都是在止血带(tourniquet)下实施的，因此手术中失血量很少。植入后10年部件成活率一般报道都在95%～97%，15年时亦达94.1%。与全髋关节成形术相似，全膝成形术也可以黏合或骨长入法固定。无论胫骨和腓骨以何法固定，临床效果和耐用性都极佳。但非黏合髌部件须以金属背板才能长入，因此聚乙烯面较薄，不同于黏合性髌部件完全是聚乙烯。由于非黏合髌部件在设计上存在的机械问题，很多早期即已失效，故使用减少。

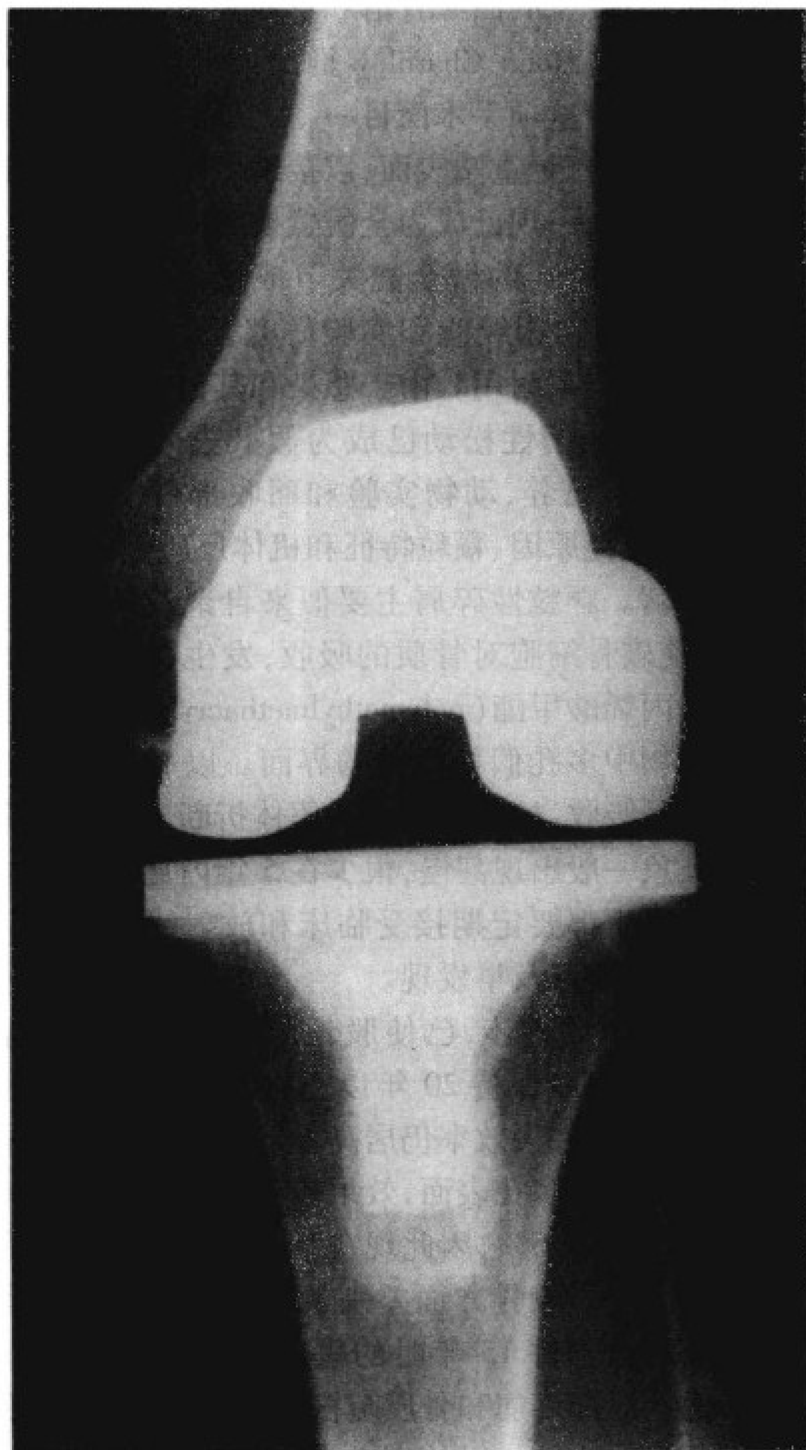


图 293-3 图 293-2 病人全膝关节成形术后。注意股骨远端的胫骨近端已代之以金属面。中间聚乙烯垫片是透线的。

肩

肩关节成形术比髋和膝成形术实施少得多,可能是由于它不是一个载重关节。迄今为止,手术效果都不错,植入后 5 年,部件成活率约 92%。几乎所有病人都反映术后疼痛大为减轻,关节功能则有提高。失败的最常见原因是盂件松动。为此常作半关节成形术,即置换肱骨头,而仍称适合的关节盂仍予保留。初步资料证明:骨关节炎和炎症性关节病患者,无论关节盂是否置换,同样能收到疼痛缓解和功能改善的效果。

肘

全肘关节成形术虽然在经验上不如全髋和全膝关节成形术,但是近年来也已取得长足进步。在外伤后骨关节炎的活跃青年病人中,松动率虽高,但在类风湿性关节炎病人中,随访 10 ~ 15 年效果好和极好的达 86%,不仅如此,从植入 10 年后肘假体成活率约 90% 来看,也已接近全髋和全膝成形术水平。

踝

全踝关节成形术结果,不如其他大关节。中期随访失败率约 50%,不同踝假体都有人持反对意见。采用较新技术如对远端胫腓联结(distal tibiofibular syndesmosis)加做辅助融合,可使假体使用年限延长,但尚缺乏长期随访结果。多数外科医师认为踝关节成形术应只限于老人的炎症性多关节病。

围手术期并发症

感染

关节成形术最先遭遇的重大障碍就是感染,早年病例中,全髋置换失败约 30% 皆由于此。抗生素预防性应用,带排气装置的手术衣(body exhaust suits),层流手术设施,以及手术效率的提高(减少创口开放时间)等方面的进步,都与手术后感染的减少有关。现在能被接受的深部假体感染率是 0.5 ~2%。最重要的危险因素是未用预防性抗生素,既往感染史,多项手术,术后有引流创口等。正是鉴于创口持续引流的风险,所以术后血肿必须严加处理。

全关节假体感染,必须外科处置。本来稳定的假体深部感染,如发现早,手术冲洗和抗生素静脉注射,仍能收效。慢性感染和有一个以上部件松动,一般都须将所有硬件和黏固剂清除。载有抗生素的黏固垫片能在局部提供大量抗生素,保持已作切除处理的关节内软组织张力,直至感染完全清除。

手术和诊断性操作时的短暂菌血症对全关节成形术时发生深部感染的风险如何,尚有争议。有些报道认为牙科操作的菌血症,能接种到关节假体,因此主张牙科处置前 1 小时,应予青霉素 2 g,6 小时后再

给1 g。对青霉素过敏的病人,可改用红霉素。其他可能激起菌血症的操作,也应考虑针对局部菌丛的抗生素口服疗法。

血栓栓塞症

血栓栓塞(thromboembolism)是脊柱和下肢大手术时可能发生的最严重并发症之一。髋或膝置换术后,深静脉血栓形成(deep venous thrombosis;DVT)发生率约50% ~80%。DVT的第一个高峰,发生在术后48 ~72小时,以后5 ~7日是第二高峰,甚至术后6周,还有较小的第三峰。更重要的是,未作适当预防的病例,约1%膝置换和3%髋置换病人可能发生致死性肺栓塞。

预防方法有药物和机械器材。机械性袜是顺序压缩器材,由此产生的压力价差,可以促使静脉回流。据10 000例以上荟萃分析,应用华法林、充气压缩和低分子肝素等,可使包括肺栓塞在内的手术后血栓栓塞事件明显减少。●很久以来就被认为是金标准的华法林,据报道是最安全有效的药物。低分子量肝素也很适用,因为它无需实验室监护,但发生术后出血的风险也很明显,约见于3.5%病例。

术后肺栓塞的发病率和死亡率虽已充分肯定,但应用肝素的潜在并发症同样值得重视。全关节成形术病人如在术后第1周内应用肝素,约45%病例会发生有临床意义的出血。还已证明:术后早期以肝素处理的病人,更易发生胃肠出血,血液并发症,血肿,假体早期松动和修整。近据Mayo医院报道,疑有肺栓塞而投予肝素的病人,以后发现31%通气-灌注扫描正常或为低概率改变,他们中间,52%发生了与肝素有关的并发症。鉴于这样的风险,因此建议在肺栓塞诊断确定前,不要轻动肝素。

输血

接受全髋或膝关节成形术的病人,可能发生有临床意义的失血,而需在围手术期输血。近据330例矫外多中心协作研究,57%髋置换病例和39%膝置换病例术后作过自体和(或)异体输血。他们发现异体输血频度,与手术类型相关(修整性全髋关节成形术和两侧全膝置换术最为常见),血红蛋白基线130 g/L以下。输血还可使感染发生率增高,容量负荷过重和住院时间延长。

为减少异体输血而作出的努力,包括减少术中失血,自体备血,术后补血,围手术期应用红细胞生成素(erythropoietin)等。全膝置换时,几乎都用止血带,因此术中失血很少。局麻的末梢扩血管作用和降压麻醉(hypotensive anesthesia)减少失血,则可使术中保存血液得到进一步加强。但关节骨和软组织面术后还会出血,加之液体从第三间隙重返血流的影响,因此多数病人术后2 ~3日内,血红蛋白水平还会继续下降。

提前准备自体血液,可使异体输血的应用大为减少,但也会增加费用,并给病人带来不适和不便。还有一个备血过多的问题,统计表明约50%备血在髋或膝成形术后弃去。近来提出的另一变通方法是利用术后由引流收集的血液,为病人回输。术后补血可使全关节成形术后输血风险明显减低。费用也相对为低。此外,重组DNA技术的进步,也使红细胞生成素更易投入使用。术前应用本品,使血细胞比容达到最佳水平,可使术后输血风险更为减低,即使是接受修整手术的病人。

异位骨化

髋或肘手术后,异位骨化(heterotopic ossification)也不乏见。所幸有放射线征改变的病人中,真正发生临床症状的只是少数,这些症状如活动范围缩小,有时还会发生与炎症反应有关的疼痛。高危病人应考虑预防性照射(prophylactic radiation),如中枢神经系统损伤、有外伤性脱位史、弥漫性特发性骨增生等病人。

今后展望

关节镜下清除关节损害,是相对微创手术操作,风险有限。现在研究的热器材,希望借此达到更为平整的表面而不伤及下方和周围的软骨。还在开发人造和活移植物,填充关节空隙,恢复软骨表面。

虽然关节成形术在大部分病人中,都已取得令人惊异的初步效果,但在延长植入物使用寿命上,仍须引起广泛关注。改善生产和灭菌技术,提高聚乙烯交联(cross-linking),可能是减少磨损性碎屑的关键环节。其他支持面包括陶瓷和金属对金属的关节连接,也在积极开发中。除了要减少磨损碎屑外,还在探索如何减低对碎屑的反应。今后可能还会证明:抑制各种细胞介质,在防治磨损碎屑所致骨溶上也有积极作用。

A 级论证文献

❶Freedman KB, Brookenthal KR, Fitzerald RH, et al. A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis following elective total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg, 2000, 82-A: 929 - 938.
择期性全髋关节成形术后预防血栓栓塞症的荟萃分析证明：华法林、充气加压和低分子量肝素等，都能使血栓栓塞的发生减少。

推荐阅读

Callaghan JJ, Albright JC, Goetz DD, et al. Charnley total hip arthroplasty with cement. Minimun twenty-five year follow-up. J Bone Joint Surg, 2000, 82: 487 - 497.
以黏固剂作 Charnley 全髋成形术，经最低 25 年随访证明：此法处置经久耐用。

Engh CA, Claus AM, Hopper RH, et al. Long-term results using the anatomic medullary locking hip prosthesis. Clin Orthop, 2001, 393: 137 - 146.
作者等的平均 12.2 年随访研究证明无黏固髋发生松动的风险约低 10%。

Fardet L, Messow M, Maillefert JF, et al. Primary glenohumeral degenerative joint disease: Factors predisposing to arthroplasty. Clin Exp Rheumatol, 2003, 21: 13 - 18.
骨坏死和非离心性盂肱头骨关节炎病人，须作关节成形术的较多。

Gill GS, Mills D, Joshi AB. Mortality following primary total knee arthroplasty. J Bone Joint Surg Am, 2003, 85: 433 - 435.
这是在非教学单位的私人医院里所做一期全膝关节成形术死亡率研究。病人年龄大，伴有心血管病等，都可使死亡率增加。

Harris WH. Wear and periprosthetic osteolysis. The problem. Clin Orthop, 2001, 393: 66 - 70.
有关聚乙烯磨损导致骨溶的评述，包括放射线诊断要点。

Waters TS, Bentley G. Patellar resurfacing in total knee arthroplasty. A prospective, randomized study. J Bone Joint Surg Am, 2003, 85: 212 - 217.
作者等对全膝关节成形术时重作髌面的前瞻性随机比较试验证明：不重制表面的病人，发生膝前疼痛的明显为多，故建议全膝置换时，应重制表面。

（王贵才 译；王小磊，吕媛媛 校）

卷 XXIII

传染病

细菌病

第 294 章 微生物病绪论(2635)
第 295 章 发 热(2638)
第 296 章 发热机制(2641)
第 297 章 急性期反应(2646)
第 298 章 免疫缺陷宿主(2649)
第 299 章 医院获得性感染的预防和控制(2663)
第 300 章 对旅游者的建议(2672)
第 301 章 细菌病绪论(2678)
第 302 章 抗菌疗法(2680)
第 303 章 肺炎球菌性肺炎(2696)
第 304 章 支原体感染(2705)
第 305 章 革兰阴性需氧杆菌所致肺炎(2711)
第 306 章 吸入性肺炎(2716)
第 307 章 军团菌病(2719)
第 308 章 链球菌感染(2724)
第 309 章 风湿热(2734)
第 310 章 感染性心内膜炎(2743)
第 311 章 葡萄球菌感染(2756)
第 312 章 细菌性脑膜炎(2764)
第 313 章 脑膜炎球菌感染(2779)
第 314 章 嗜血杆菌感染(2787)
第 315 章 骨髓炎(2793)
第 316 章 百日咳(2797)
第 317 章 白 喉(2801)
第 318 章 梭菌性肌坏死及其他梭菌病(2805)
第 319 章 假膜性结肠炎(2810)
第 320 章 肉毒中毒(2814)
第 321 章 破伤风(2818)
第 322 章 不生成芽孢的厌氧菌所致疾病(2822)
第 323 章 肠道感染绪论(2827)
第 324 章 伤 寒(2829)
第 325 章 伤寒以外的沙门菌感染(2833)
第 326 章 志贺菌病(2838)
第 327 章 肠炎弯曲菌(2842)
第 328 章 霍 乱(2847)
第 329 章 肠道大肠杆菌感染(2852)
第 330 章 旅游者腹泻(2858)
第 331 章 耶尔森菌感染(2861)
第 332 章 土拉菌病(兔热病)(2866)
第 333 章 炭 疽(2870)
第 334 章 假单胞菌所致疾病(2878)
第 335 章 李斯特菌病(2886)
第 336 章 类丹毒(2889)
第 337 章 放线菌病(2891)
第 338 章 诺卡菌病(2895)
第 339 章 布鲁菌病(2898)
第 340 章 巴尔通体病(2902)
第 341 章 结核病(2909)
第 342 章 其他分枝杆菌病(2920)
第 343 章 麻风(HANSEN 病)(2924)
第 344 章 尿路感染(2932)
第 345 章 性传播疾病及其常见综合征总论(2939)
第 346 章 淋球菌感染(2944)

第 347 章　腹股沟肉芽肿(杜诺凡菌病)(2952)
第 348 章　软下疳(2954)
第 349 章　梅　毒(2956)
第 350 章　非梅毒性密螺旋体病(2969)
第 351 章　回归热(2971)
第 352 章　莱姆病(2974)
第 353 章　钩端螺旋体病(2982)
第 354 章　衣原体所致疾病(2985)
第 355 章　立克次体病(2993)
第 356 章　兽源性传染病(3008)

病毒病

第 357 章　病毒性疾病绪论(3012)
第 358 章　抗病毒治疗(非艾滋病)(3015)
第 359 章　感　冒(3026)
第 360 章　病毒性咽炎、喉炎、哮吼和支气管炎(3030)
第 361 章　呼吸道合胞病毒(3034)
第 362 章　副流感病毒病(3037)
第 363 章　流　感(3040)
第 364 章　腺病毒病(3046)
第 365 章　麻　疹(3050)
第 366 章　风　疹(3055)
第 367 章　水痘(带状疱疹)(3058)
第 368 章　流行性腮腺炎(3062)
第 369 章　单纯疱疹病毒感染(3065)
第 370 章　人巨细胞病毒的有关感染(3071)
第 371 章　传染性单核细胞增多症:EPSTEIN-BARR 病毒感染(3076)
第 372 章　非 HIV 反转录病毒(3082)
第 373 章　肠病毒(3089)
第 374 章　病毒性胃肠炎(3106)
第 375 章　出血热病毒绪论(3113)
第 376 章　虫媒病毒所致发热和皮疹综合征(3126)
第 377 章　侵害中枢神经系统的虫媒病毒(3135)

真菌病

第 378 章　真菌病绪论(3147)
第 379 章　组织胞浆菌病(3150)
第 380 章　球孢子菌病(3154)
第 381 章　芽生菌病(3158)
第 382 章　副球孢子菌病(3160)
第 383 章　隐球菌病(3162)
第 384 章　孢子丝菌病(3166)
第 385 章　念珠菌病(3169)
第 386 章　曲霉病(3175)
第 387 章　卡氏肺囊虫肺炎(3180)
第 388 章　毛霉病(3190)
第 389 章　足菌肿(3194)
第 390 章　暗色真菌感染(3197)

原虫和蠕虫病

第 391 章　原虫和蠕虫病绪论(3200)
第 392 章　疟　疾(3202)
第 393 章　非洲锥虫病(昏睡病)(3209)
第 394 章　美洲锥虫病(CHAGAS 病)(3214)
第 395 章　利什曼病(3220)
第 396 章　弓形虫病(3228)
第 397 章　隐孢子虫病(3235)
第 398 章　贾第虫病(3239)
第 399 章　阿米巴病(3242)
第 400 章　其他原虫病(3247)
第 401 章　绦虫感染(3251)
第 402 章　血吸虫病(裂体吸虫病)(3259)
第 403 章　肝、肠和肺吸虫感染(3264)
第 404 章　线虫感染(3269)
第 405 章　丝虫病(3278)
第 406 章　节肢动物和水蛭(3287)
第 407 章　毒蛇咬伤(3297)
第 408 章　海洋生物的毒液和毒素(3299)

第294章 微生物病绪论

W. Michael Scheld
Gerald L. Mandell

传染病(infectious diseases)对人类历史有着深刻影响。鼠疫耶尔森菌(*Yersinia pestis*)引起的黑色瘟疫,曾改变中世纪欧洲的社会结构,丧失了约1/3人口。痢疾和伤寒之类疾病的暴发性流行,曾使战争结局发生改变。这方面的例证如拿破仑从俄罗斯撤退,斑疹伤寒对他的部队的伤害,实际上比敌军更大;法国人是在获悉法国士兵在古巴和墨西哥海岸大量死于黄热病才决定卖掉路易斯安那的;欧洲人为西半球未免疫人口带来的天花灾难,也为殖民主义的"征服"起到了推波助澜的作用。疟疾影响血红蛋白和红细胞抗原的地域和种族分布态势。血红蛋白S的存在,抑制恶性疟原虫(*Plasmodium falciparum*)的发育,Duffy血型阴性红细胞则对间日疟原虫(*P. vivax*)感染有抗拒性。因此有这些红细胞因子存在的群体,在疟区甚为常见。

感染是世界人口发病和死亡的重要原因。2002年全世界约有5300万人死亡,其中约1/3死于传染病。肺炎在美国所有死亡原因中居第5位,也是与感染有关的最常见死亡原因。不仅如此,过去10年中,由肺炎链球菌所致侵袭性肺炎和社区获得性肺炎的总体发生率还在增加。获得性免疫缺陷综合征(艾滋病)已对非洲某些国家的社会结构造成威胁,也对美国和世界其他地区的卫生保健系统构成重大压力。

感染(infection)可以界定为微生物(从病毒到多细胞寄生虫)在宿主组织中的繁殖。宿主有也可能没有症状。如感染人免疫缺陷病毒(HIV)可在多年内无明显体征及症状发生。感染的定义还应该包括微生物在宿主体表或腔内繁殖,并引起体征和症状。如大肠杆菌(*Escherichia coli*)的产毒素株能引起腹泻而不侵入组织。微生物无需与宿主实际接触,即可通过产生毒素而引起疾病。肉毒杆菌(*Clostridium botulinum*)能在某些制作不当的食品中生长,产生的毒素如被摄入可能置人于死地。小伤口中破伤风杆菌(*C. tetani*)之类细菌的相对轻微感染,亦可因在组织中生长的细菌释出毒素而造成破坏性病变。现已发现,在微生物基因组的所谓致病岛(pathogenicity islands)上,可能以串联方式带有多种毒力因子。

我们可说是生活在微生物的汪洋大海中,人体表面就有自身的菌丛生长。但这些正常菌丛实际上是对感染起保护作用。肠内进驻细菌减少,对鼠伤寒杆菌(*Salmonella typhimurium*)之类致病感染的易感性就会增高。据信正常菌丛是通过以下几种机制发挥保护作用的:(1)利用营养素,占据生态小环境(ecological niche),对致病菌起竞争作用;(2)产生抗菌物质,抑制致病菌生长;(3)诱导宿主免疫反应,对致病菌亦有交叉反应和作用。除正常菌丛外,还可能有已知或潜在病原体暂时徙入。这对住院病人可能构成院内感染(nosocomial infection)的特殊问题(第299章)。

各种微生物中,可以认为是主要或"专业性"病原体的,只是很小一部分,即使在这些微生物中,确能致病的也只是其中相对为少的一些(第301章)。举例说,脑膜炎球菌性脑膜炎和脑膜炎球菌血症只是脑膜炎奈瑟菌(脑膜炎球菌)(*Neisseria meningitidis*)克隆中的少数病菌所致,而在世界各地暴发性涌现的耐青霉素的肺炎链球菌,都可追踪到源出于南非和西班牙的少数克隆。这符合以下观点,即致病微生物与致病状态高度适应,并已形成这样的特性,使之能被传递、与表面附着、侵入组织、避开宿主防御从而引起疾病。反之,机遇性病原体(opportunistic pathogens)主要是对已有免疫缺陷的宿主致病。而对于防御机制严重缺损的病人,作为正常菌丛成员、对健康人可能无害的微生物亦可成为毒性入侵物。

致病菌可以通过几种途径获得。如葡萄球菌病可由直接接触获致。呼吸道疾病如流感以及严重急

性呼吸综合征(SARS)是由空气(一般是通过滴核〈飞沫微核〉〈droplet nuclei〉)传播的。贾第虫感染(*Giardia* infection)和伤寒一般是以污染的水为载体。产气荚膜梭菌(*Clostridium ferfringens*)和金葡菌(*Staphylococcus aureus*)产生的细胞外毒素,能引起食物源性毒素病(foodborne toxic illnesses)。血液和血液制品能作为乙肝和 HIV 的传播媒体。性传播对它们以及其他多种病原体,也有重要作用,如梅毒螺旋体(*Treponema pallidum*)(梅毒)、淋球菌(*Neisseria gonorrhoeae*)(淋病)、沙眼衣原体(*Chlamydia trachomatis*)(非特异性尿道炎)等。胎儿可能在子宫内受到感染,如果感染物是风疹病毒或巨细胞病毒,可能造成严重破坏性后果。节肢动物媒介亦可起到重要作用,这可从蚊虫对疟疾、蜱类对 Lyme 病和虱类对斑疹伤寒的传播作用看到。

病原体能够致病,是由于它们的一系列精密调适,包括对适合细胞的附着能力,通常是由专门结构如革兰阴性杆菌的菌毛完成的。有些微生物如志贺菌(*Shigella*)能侵入细胞并以此方式损害细胞。毒素可在一定距离致病,亦可只使受染细胞中毒。病原体能以各种微妙手法,对付宿主防御。肺炎球菌的抗吞噬细胞荚膜外壳就是一例。微生物还能改变自己表面抗原表达,巧胜宿主免疫系统。这可由流感病毒和锥虫看到。有些病原体能抑制吞噬细胞的呼吸爆发(respiratory burst)(鼠弓形体〈*Toxoplasma gondii*〉),有些则能破坏吞噬它们的吞噬细胞(化脓链球菌〈*Streptococcus pyogenes*〉)。环境对感染的重要作用,既表现在传播上,也表现在宿主对入侵物的抵御上。空气的温度和湿度能影响空气传播病原体的传染性。食物与水的卫生状况是获得肠道病原体的重要因素,而在世界上发展中国家的很多地区,情况则很令人忧虑,这是感染肠道病原体的重要途径,也是发病和死亡的重大原因之一,如由于身心发育滞后所致学习成绩差和其他不良后果。人们曾经认为沼泽地“瘴气”与疟疾有关,虽然谜底揭开实为蚊虫作祟,但与外界环境联系的思路还是正确的。宿主营养状态在某些传染病中显然为一重要因素。微量营养素缺乏可能有助于某些致病菌的入侵和繁殖。感染的建立是微生物、宿主和环境因素的复杂相互作用的结果。

宿主对感染的反应可能引起疾病。如近来有资料提示约40% Guillain-Barré 综合征是早先空肠弯曲菌(*Campylobacter jejuni*)引起的,发生机制估计是宿主产生的抗空肠弯曲菌脂多糖抗体,对末梢神经中神经节苷脂(gangliosides)的交叉反应。同样,脑膜炎引起的很多损害,也是宿主对入侵病原菌的反应造成的。

除少数例外,传染病都能治疗并常能根治。因此作出准确病原诊断并立即给予适当治疗极为重要。像肺炎、脑膜炎、革兰阴性脓毒症之类急性感染时,迅速治疗可能收到起死回生功效,因此在**确定诊断**前,应先提出**印象性病原诊断**。印象诊断可根据病史、体检、社会流行病学情况、快速检查技术如取样合适的革兰染色镜检等提出,然后根据臆想病原体进行抗微生物治疗,并在获得更确切的诊断资料时,再作进一步评估。

最后,鉴于传染病医师有与其他专业医师关系渐趋疏远的倾向,因此必须说明传染病是内科领域中变动性最大的专业。这从以下这些广受人们关注的很多情况和理论,即可说明:

1. **(新发现)的感染**:最明显的是艾滋病(AIDS),其有关病原体、新疾病和新综合征迹象,过去20年中已有报道。西尼罗河病毒(West Nile virus)已在西半球牢固立足。而从2002年以来,又有几种新病原体报道,包括能引起儿童和成人上、下呼吸道感染有时可能还致哮喘的人类肺炎后病毒(human metapneumovirus)。2003年3月初见报道的与 SARS 有关的新冠状病毒,是世界性流行的新非典型肺炎病原。一种与浣熊有关的线虫,能引起致命性脑炎,已有明确证据。医学研究所提交的有关正在发生的感染的第2份报告(2003年2月),肯定会反映(美国)疾病控制和预防中心及其他有关单位的观点。
2. **基因组学**:与人类有关的150种以上病原体基因组,不到10年时间就已完成测定。有关这方面的新信息,结合来自多细胞生物如按蚊(*Anopheles* mosquito)的基因组信息,已为新疗法和新疫苗的开发提供广阔前景。
3. **影响感染易感性和对传染病反应的遗传因素**:这个领域虽然还处在初级状态,但已为人类对传染病作出的各种反应,提供了新的重要信息。例如,恶性疟时肿瘤坏死因子-α 生成反应过激,可能会加速脑并发症的发生(脑型疟)。
4. **微生物抗(耐)药性**:尽管面对微生物出现耐药性的问题,但是开发新抗微生物药的进度却已放慢,这是令人惊异甚至可怕的。这种不协调性,已成为制药企业、美国传染病学会

和食品药品管理局召集的有关会议的中心议题。这方面的实例俯拾即是,如多重耐药肺炎球菌,金葡菌对万古霉素的耐药性,抗万古霉素的肠球菌等。

5. 感染物在慢性病中的作用:很多所谓特发性疾病,实际上可能是感染引起的。有此迹象(不是肯定性证据)的疾病名录中包括糖尿病,动脉粥样硬化,急性白血病,胶原血管病,炎症性肠病等。此外,还已获悉丙肝病毒和人乳头状瘤病毒对人类有致癌作用。
6. 新疗法:自本书19版问世以来,抗病毒药已翻了4番,还有免疫疗法和佐剂治疗各种病变也被看好。如活化蛋白(替加色罗-α〈drotrecogin alfa〉)治疗脓毒症和脓毒性休克,白介素-2治疗晚期AIDS,可能也可列入。
7. 生物恐怖主义(bioterrorism):2001年末炭疽对美国东部的袭击,使得政治家、公卫部门、一般内科医师和公众开始注意到这个问题。George F. Will在对20世纪最大科技成果之一和当前我们面对的困境进行对比后,对这种情况作了非常生动的表述:"人类没有什么业绩像征服诸如天花之类传染病那样,能为这么多的人解除痛苦;而对我们的敌人来说,也没有试图利用某些具有大规模杀伤作用的微生物投放人类社会以大肆杀戮更能暴露他们令人憎恶的丑恶面目。"(《新闻周刊》,2002年11月11日)。传染病领域内外专家们现正为天花疫苗接种而努力。一种有着很大不良效应的疫苗,将要在并无天然病发生的情况下,被用于军人和医卫人员。这是一次非常独特的实验。实验结果也不是没有意义的,因为现在无法知道精心策划的天花事件实际风险如何。在无天花发生的情况下,进行天花接种有何效益是无法测定的,而不良反应则是立即可见,甚至可能促使公众不愿接受针对其他病原体的预防接种。这样的结局当然是很不幸的,因为接种疫苗预防感染,也许是医学科学的最大成果。

(王贤才 译;宁敏磊,梁黎 校)

第 295 章
发 热

David C. Dale

发热(fever,"pyrexia")是延髓内体温调节中枢(thermoregulatory center)的重新调整,使体温增高到正常水平以上,即>37.5℃(99.5℉)。检测发热,口腔、直肠、鼓膜和肺动脉测定都比腋下测温可靠。发热是炎症的实用标志,通常可由发热高度反映炎症过程的轻重。发热的同时,还常伴有食欲不振、周身违和、肌痛、头痛和其他体质性症状。体温迅速改变时,常有发冷和出汗。发热和夜间出汗("盗汗")是很多慢性炎症性病变的表现。**体温过高**(hyperthermia)为体温调节中枢功能失常造成的发热现象,患者产热过多(如剧烈运动或为对某些麻醉剂的反应)、散热减少(如脱水时)或丧失调节功能(如下丘脑调节中枢损伤)。

多数发热病人炎症部位都有疼痛、压痛、潮红和肿胀,发热病因也是昭然若揭的。在一般内科临床中,最常见的发热病因是上呼吸道病、尿路感染、蜂窝织炎、浅表脓肿和肺炎。素称健康者单由发热尚无需住院,除非热度极高(>39℃或102℉),或伴有寒战、发冷、低血压、感觉改变或其他提示菌血症症状。但对免疫抑制者、老人和近期手术病人,以及重症监护室(ICU)或长期生活在疗养单位的人,仍应给予更多关注。

原因不明性发热

成人的原因不明性发热(unexplained fever)通常是指体温增高(>38.3℃或101℉)持续3周以上,虽经医院或门诊认真检查仍未作出诊断的疾病。此时已做过的检查一般包括病史、体检、常规血、尿检查与培养、放射线检查以及某些专门血清学检查。这些病人通过进一步深入检查,70%~90%都能作出诊断。

病因不明性发热的诊断,不外以下6大类:感染,非感染性炎症性病变,肿瘤,药物热,诈病,某些不常见病因(表295-1)。热型本身只在个别情况下有助于特异诊断的提示,如间日疟原虫感染时的隔日发热,未获治疗的伤寒菌感染和其他持续性菌血症时的持续发热,Hodgkin病及其他淋巴瘤的回归热①(Pel-Ebstein热)等。

发热病人的检查

面对持续发热的病人,首先应仔细复习内科病史,再作体检。从社会、职业、旅行和用药等系统回顾中,可能发现新线索。体检时要特别关注皮肤、淋巴结(包括滑车上、耳后和腋淋巴结)、黏膜(包括结膜)和腹部(肿块、压痛、肝脾大小)等。基础性实验室检查项目如全血细胞计数、分类、血沉、尿液分析、肝功能、迟发性变态反应皮试(如纯蛋白衍化物〈PPD〉、腮腺炎)、大便潜血等,一般都应复查。急性炎症病人大多都有贫血,白细胞分类可能提供重要线索。中性粒细胞增多(neutrophilia)提示隐匿细菌感染。单核细胞增多(monocytosis)提示结核、布鲁菌病、炎症性肠病及其他慢性炎症性病变。高度淋巴细胞缺乏(lymphopenia)提示免疫缺陷或恶性病变。血沉高度增速提示巨细胞性或颞动脉炎、风湿性多肌痛、Still病、细菌性心内膜炎或其他隐匿感染。但是所有这些病变,偶尔也有检验正常的情况。碱性磷酸酶水平增高,很可能是梗阻性或浸润性肝病,但非特异性增高也不少见。其他试验如抗核抗体、热凝集素反应、补

---

①relapsing fever,原文如此,但回归热另有专指,即包柔螺旋体(*Borrelia*)所致急性传染病(第351章)。Pel-Ebstein热为一种周期热,即持续数日不规则发热后,继以数日或数周无热期,又再发热。
——译者

表 295-1

原因不明性发热的病因

感染
脓肿——肝、肝下、胆囊、膈下、脾、阑尾周围、肾周围、盆腔及其他部位脓肿
肉芽肿性——肺外及粟粒性结核，非典型分枝杆菌感染，真菌感染
血管内——导管相关性心内膜炎，脑膜炎球菌血症，淋球菌血症，李斯特菌，布鲁菌，鼠咬热，回归热
病毒，立克次体，衣原体——传染性单核细胞增多症，巨细胞病毒，人类免疫缺陷病毒，肝炎，Q 热，鹦鹉热
寄生虫性——肠外阿米巴病，疟疾，弓形虫病
非感染性炎症性病变
胶原血管病——风湿热，系统性红斑狼疮，类风湿性关节炎(特别是 Still 病)，血管炎(各型)
肉芽肿性——结节病，肉芽肿性肝炎，Crohn 病
组织损伤——肺栓塞，镰状细胞病，溶血性贫血
肿瘤
淋巴瘤/白血病——Hodgkin 病和非 Hodgkin 型淋巴瘤，急性白血病，骨髓发育不良综合征
癌——肾、胰、肝、胃肠道、肺等癌，特别是转移时
心房黏液瘤
中枢神经系统肿瘤
药物热
磺胺药，青霉素，硫尿嘧啶，巴比妥酸盐，奎尼丁，轻泻剂(特别是酚酞)
诈病
注射毒性物质，摩擦或调换体温计
其他病因
家族性地中海热，Fabry 病，周期性中性粒细胞缺乏

体测试等，亦可阳性，但对原因不明性发热的检查很少有何帮助。

确诊一般须综合影像检查、微生物学试验及活检等资料。过去放射线检查应作仔细复习，注意鼻窦炎迹象、肺尖炎症和肺内小结节、肺门淋巴结病及腹内包块等情况。腹部超声、镓和核素标记白细胞扫描、计算机体层摄影(CT)和磁共振成像(MRI)等，对肝、胆囊、脾和盆腔肿瘤及脓肿的检查意义极大。这些检查已使剖腹探查的需要减少。

根据临床检查的提示，培养方面应做的有血(感染人类免疫缺陷病毒〈HIV〉者包括鸟分枝杆菌培养)、尿(疑为结核者包括结核菌培养)和其他体液(如脑脊液、腹水、胸水)。疑为脓腔时应作厌氧培养，诊断困难病例，血培养应注意难培养细菌(fastidious bacteria)、酵母菌和真菌。由异常处皮肤、淋巴结或骨髓取材活检，常能作出组织学诊断。肝、肺、骨及其他深部组织处取材活检或作针刺抽吸，疑为脓肿及肿瘤时亦有重要意义。

治疗

发热病人一般都会给予解热剂，但退热能使病人切实获益的证据实在有限。诊断前先以抗生素、皮质激素及解热药试验治疗，肯定会干扰检查。有些病例可能应做试验治疗，但时间亦须限制，即以 2 周左右为限。深部组织脓肿病人，虽经抗生素治疗，发热一般仍会继续。非感染性炎症性病变如结节病、Still 病、血管炎等，一般在这样的治疗开始前即已作出可靠的临床诊断。恶性病变的患者，须由组织学诊断安排合理治疗。诈病患者常潜含严重精神障碍，为防止病人走向极端(包括自杀)，也应周密处置。

原因不明性发热的全面检查可能费用极高，是否需要住院检查治疗，每位病人都应反复考量。如病情不是很重，单以观察方法进行诊断也常能收到效果。有时只是短期观察就使原来隐匿不显的诊断，真相大白。有些病例发热自退无需再作进一步诊断检查。

推荐阅读

Arnow PM, Flaherty JP. Fever of unknown origin. Lancet, 1997, 350: 575 - 580.
原因不明性发热病因的分类简述。

Bentley DW, Bradley S, High K, et al. Practice guideline for evaluation of fever and infection in long-term care facilities. Clin Infect Dis, 2000, 31: 640 - 653.
长期疗养病人发热和感染的检查，复习文献，并有循证建议。

Bodey GP, Rolston KV. Management of fever in neutropenic patients. J Infect Chemother, 2001, 1: 1 - 9.
中性粒细胞缺乏病人的发热处理，重点讨论癌症化疗后中性粒细胞减少时的处理。

de Kleijn EM, van Lier HJ, van der Meer JW. Fever of unknown origin (FUO). Ⅱ. Diagnostic procedures in a prospective multicenter study of 167 patients. The Netherlands FUO Study Group. Medicine (Balti-

more), 1997, 76:401 - 414.

荷兰无名热研究组167例多中心前瞻性研究报道,对诊断试验和检查技术分析甚详。

Knockaert DC, Vanderschueern S, Blockmans D. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. J Intern Med, 2003, 253:263 - 275.

成人原因不明性发热的40年小结,包括一些新影像技术在发热诊断中的应用。

Mackowiak PA. Diagnostic implications and clinical consequences of antipyretic therapy. Clin Infect Dis, 2000, 31: S230 - S233.

解热治疗的诊断意义和临床结果,这是临床传染病杂志为药物退热推出的专刊。

Marik PE. Fever in the ICU. Chest, 2000, 117:855 - 869.

重症监护室中发热的处理,包括体温测定及其临床意义。

Mourad O, Palda V, Detsky AS. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. Arch Intern Med, 2003, 163:545 - 551.

本文从循证医学角度,评价原因不明性发热的合理诊断途径。

Sullivan M, Fineberg J, Bartlett JG. Fever in patients with HIV infection. Infect Dis Clinic North Am, 1996, 10:149 - 165.

HIV感染病人发热病因的全面探讨。对发热病人的检查也有精彩论述。

Tal S, Guller V, Gurevich A, et al. Fever of unknown origin in the elderly. J Intern Med, 2002, 252:295 - 304.

有关老人原因不明性发热的综述。

Vanderschueren S, Knockaert D, Adriaenssens T, et al. From prolonged febrile illness to fever of unknown origin: The challenge continues. Arch Intern Med, 2003, 163:1003 - 1004.

290例有免疫活力的病人原因不明性长期发热的检查分析。

(王贤才 译;曾汉英,郭累甫,梁黎 校)

第296章
发热机制

Bruce Beutler
Steven M. Beutler

定义

发热(fever;pyrexia)是指深部体温(核心体温)(core body temperature)超过该人正常保持的水平。正常情况下,核心体温(右心房血液温度)是随着昼夜演变节律(circadian variations)而严密调控的,波动范围一般不超过1℉(0.6℃),平均值为98.6℉或37℃,即正常"调定点"(setpoint)。以下要讨论的,就是保持这种温度的一系列体温调节机制。发热期间,体温调定点上移,此时同一体温调节机制是为保持已异常增高的体温服务的。

需要指出:发热并不等于深部体温增高,而是说明调定点的上升。从剧烈运动到浸泡在热水中的很多情况下,深部体温可能已增高,但并未发热,因为机体在努力应对内环境的偏移。体温调节失败时,深部体温亦可增高,如恶性高热(malignant hyperthermia)时,这也是不同于发热的问题。

体温调节机制

体温调节机制是由两种对抗机制决定的,二者都由中枢神经系统调节。一方面是活组织以热的形式产生能量("产热作用",thermogenesis),也能由外界被动吸收能量。另一方面能量也在不可避免地向外界流失,主要是通过红外辐射和能量向周围媒介的转移。组织保持的温度,与热容(如按界定幅度增加温度所需能量)以及系统能量得失量有关。

温度增高时代谢反应进行更快。因此发热时的被动加热效应,将加速热能的产生。体温增加1℉(0.6℃),基础代谢率增加约10%;从营养角度看,这种增加可能是很重要的。

肌肉在化学能转换上机动性尤为突出。"寒战产热作用"(shivering thermogenesis)是一种无意识过程,肌肉被用来通过运动而产生能量。它使代谢需要增加,也是发热时体温增高的机制之一。因此突感"发冷"往往就是发热的开始。

哺乳动物(除人类外)都能通过竖毛(piloerection)来保存能量。人类的"鸡皮疙瘩"(gooseflesh)也有同样作用。"潮红"(flushing)为循环对真皮血管的再分配,有利于散热。皮肤发白则意在保存体热。

发热启动

调节体温的神经通路始于下丘脑。此处有一局部感知机制,血液温度与自主神经冲动发放是整合在一起的。体温增高主要依托于交感性冲动发放,引起寒战产热和皮肤血管收缩,冷却机制(出汗和皮肤血管扩张)则是交感和副交感的共同作用。

有些亲神经药能破坏下丘脑温度感知机制(或使体温反应迟钝),从而干扰发热的出现。吩噻嗪类(phenothiazines)的"变温"(poikilothermic)作用就是最为人熟知的。这些药物对发热并无特异作用,而是对体温调节机制的干扰。

临床表现

热型一般虽无特异性,但有时也能提供诊断线索(表296-1)。间歇性发热是很多病变时都能见到的,因此在疾病鉴别上意义不大。持续性发热在解热剂

表 296-1

热型反映的诊断线索

热型	病因
隔日发热	间日疟原虫,卵形疟原虫
每隔3日发热	三日疟原虫
回归热:发热3~6日,无热间歇期约1周	包柔疏螺旋体,鼠咬热(念珠状链杆菌,小幽门螺杆菌)
持续性"波状热"	布鲁菌病,伤寒
周期热(Pel-Ebstein 现象)发热周期不一	Hodgkin 病

或冷却措施干预下,亦可出现间歇热,这也是分析体温曲线时应该考虑到的。

除须考虑热型外,还应注意深部体温与其他生命体征的关系。如体温与脉搏分离,有时见于伤寒、军团病、鹦鹉热和布鲁菌病。人为发热(factitious fever)时,脉搏数自然也是偏低的,呼吸速率可能亦无改变,仍为正常节律,体温的昼夜波动节律可能也无影响。

几乎任何药物都可能与药物热有关。没有典型热型。药物变态反应所致发热,病人常能充分耐受,20%~60%患者还可伴有其他变应征象如皮疹、肾炎、中性粒细胞减少等。肿瘤发生时,常伴有发热,此时投入1~2剂非激素抗炎药,可能收到戏剧性效果。其他非感染性发热病因如肾上腺功能减退(特别是肾上腺危象〈adrenal crisis〉时),甲状腺风暴(thyroid storm),各种风湿症等。

极端高热(深部体温>106°F)常为体温调节远端机制本身衰竭,或尚伴有感染。可能发生这种极端高热的非感染性病因如中暑(第97章)、神经安定药恶性综合征(neuroleptic malignant syndrome)(第150章,第460章)以及与琥珀酰胆碱有关的恶性体温过高等。

感染期间的初发事项

自然免疫反应的激活

感染性发热最终是由宿主固有的先天性或自然免疫系统(innate immune system)引起的。引起各种改变的始发情况,现在认识已有很大提高。在这方面,最大的进展是细胞表面受体(cell surface receptors)的发现,它们与微生物产生的分子相互作用,"感知"微生物感染的存在,因此,这些受体才是与感

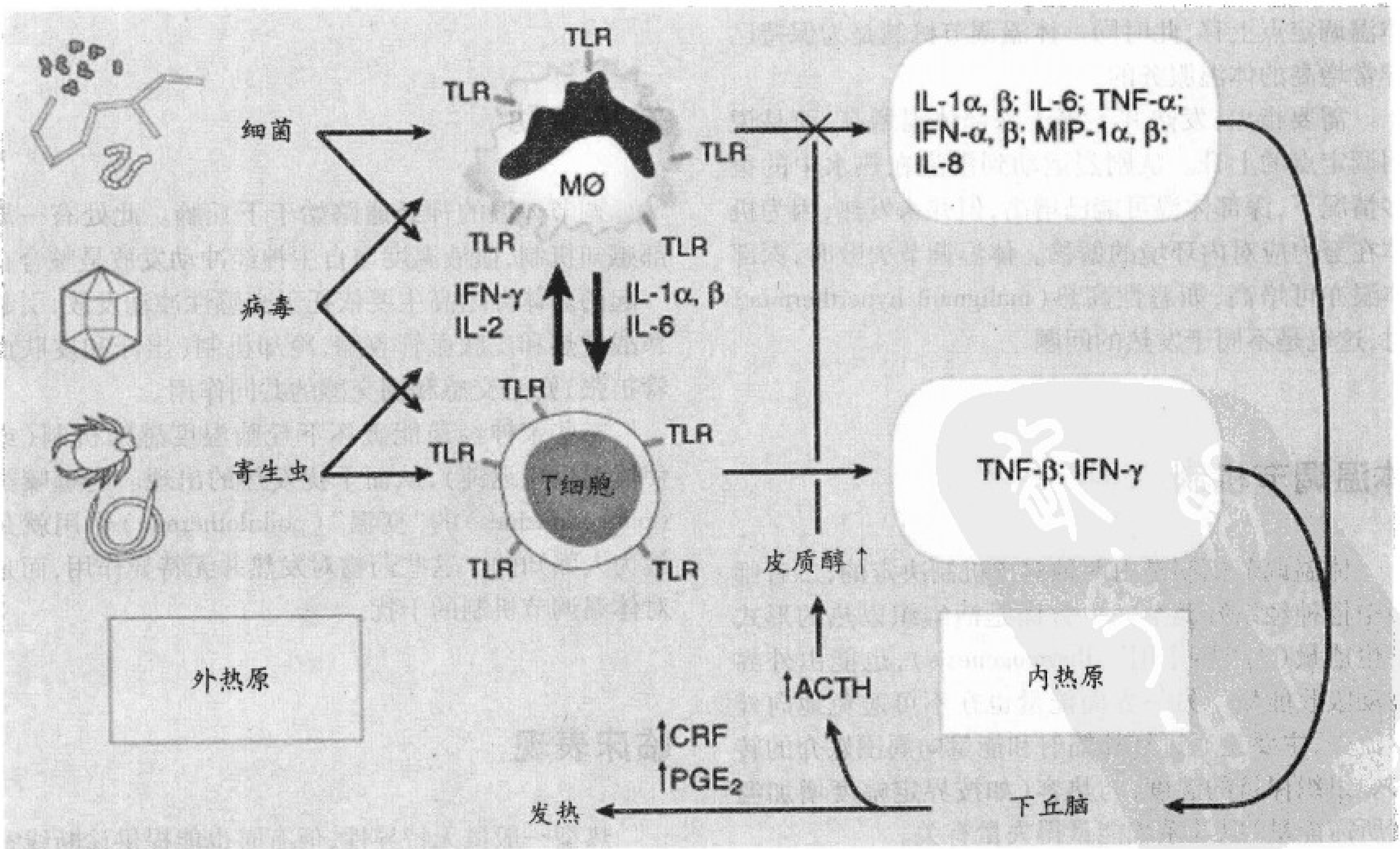


图 296-1 巨噬细胞和T淋巴细胞产生的内热原。多种微生物病原体产生的分子起外热原作用,促使单核细胞释出内热原。ACTH=促肾上腺皮质激素;CRF=ACTH释放因子;IFN=干扰素;IL=白介素;MIP=巨噬细胞炎症蛋白;PGE_2=前列腺素E_2。

染(以及各种类型炎症)相关的发热的"元凶"。

巨噬细胞(macrophage)和树突细胞(dendritic cells)是自然免疫系统中最先遭遇感染因素或其产物的成员。它们主要是通过单跨质膜蛋白(single spanning plasma membrane)族即托尔样受体(Toll-like receptors;TLR)发现感染的。人类基因组有10个TLR基因,每个TLR基因所能识别的微生物分子组分虽有限,但在微生物分类中却具有广泛的代表性,也是微生物生存所必需的。举例说,TLR2识别的肽聚糖(peptidoglycan),是所有革兰阴性和革兰阳性细菌细胞壁必需的结构组分;TLR4识别的脂多糖(lipopolysaccharides),几乎是所有革兰阴性细菌外膜的主要组分;TLR5识别的鞭毛蛋白(flagellin),TLR9识别的CpG二核苷酸胞嘧啶上缺甲基DNA,则是所有微生物都有的DNA类型。TLR通过与这些不同微生物诱导物的接触,产生的信号即能促使炎症性细胞因子的释出,如肿瘤坏死因子(TNF),白介素-1,6,12等。它们回过来又能激起自然免疫反应和调适性免疫反应,介导发热。由于微生物诱导物和分泌的细胞因子都能进入血浆,因此局限性感染也能产生远隔效应。发热就是这些效应中的一种。

细胞因子与发热

免疫系统细胞释出的细胞因子,与中枢神经系统细胞相互作用,造成下丘脑调节功能失常和发热(图296-1)。免疫系统与神经系统间的这种联系,可能是"神经免疫内分泌"联系中研究最为深入的部分。在进入人体的各种刺激物包括各种微生物组分(如脂磷壁酸〈lipoteichoic acid〉、脂多糖〈lipopolysaccharides〉和其他统称为"外热原"〈exogenous pyrogen〉)及某些化学药物(如两性霉素,可能还有其他药物)作用下,免疫系统细胞(主要是巨噬细胞,其次是淋巴细胞)产生的蛋白即有"内热原"(endogenous pyrogens)作用。这些蛋白即"单核因子"(monokine)和"淋巴因子"(lymphokines),统属"细胞因子"(cytokines)。近20年来,已分离到几种与发热有关的细胞因子,并由分子克隆法确定结构。截至本文写作时,有热原作用的蛋白已鉴定到11种(表296-2),可能还有其他蛋白存在。热原性细胞因子主要来自单核吞噬细胞,但有些蛋白有时可能是瘤组织的非免疫细胞自主生成和分泌的。

表296-2

有热原作用的蛋白

热原蛋白	主要来源	诱导物	除热原外主要作用	物理特征
肿瘤坏死因子α	巨噬细胞	LPS,其他微生物	发热,休克,厌食,肿瘤坏死,骨吸收,脂细胞脂蛋白脂酶↓,中性粒细胞活化,内皮细胞黏着性或促凝作用↑	同三聚体;亚单位17 kD;同一性26%↕
淋巴毒素或肿瘤坏死因子	淋巴细胞(T及B)	抗原性或促有丝分裂性		同三聚体;亚单位20~25 kD(糖基化)
白介素-1α(IL-1α)	巨噬细胞和其他很多类型细胞	LPS,其他微生物产物,TNF	发热,IL-2生成,骨吸收,血管翳生成,中性粒细胞活化,内皮细胞黏着或促凝作用↑	单体;17 kD(糖基化);同一性26%↕
白介素-1β(IL-1β)				单体;17 kD(糖基化)
干扰素α	白细胞(特别是单核/巨噬细胞)		诱导抗病毒状态	22 kD(糖基化);同一性23%↕
干扰素β	成纤维细胞	LPS,病毒感染,双链RNA		22 kD(糖基化)
干扰素γ	T淋巴细胞		巨噬细胞活化,Ⅰ、Ⅱ类MHC上调	20~25 kD(糖基化)
白介素-6(IL-6)	多型细胞	LPS,TNF	急性期反应物合成↑;抗病毒作用弱;B细胞外周分化;T细胞活化	21~26 kD(糖基化)
巨噬细胞炎症蛋白1α		LPS		7.9 kD(非糖基化);同一性57%↕
巨噬细胞炎症蛋白1β	巨噬细胞		中性粒细胞趋化	7.8 kD(非糖基化)
白介素8(IL-8)		LPS,TNF,IL-1		8.0 kD(非糖基化)

LPS=黏多糖。

热原细胞因子是结构不同的蛋白，在造血、炎症和调节细胞代谢方面的作用都已充分肯定。因子作用常为明显多效性（pleiotropic）。除与发热有关外，细胞因子还介导"急性期反应"（acute phase-response）（第297章），即促使肝内"急性期反应物"生成增多（纤维蛋白原，C反应蛋白、补体蛋白B、C3、C4、α_2-酸性糖蛋白、血清淀粉样物A和各种蛋白酶抑制剂），白蛋白和转铁蛋白生成减少，诱导低铁血症（hypoferremia）、高甘油三酯血症（hypertriglyceridemia）及其他代谢改变。

估计热原细胞因子是与下丘脑内血管内皮细胞上的受体结合，作用为提高深部体温，调整下丘脑体温调节中枢。这种调整据信主要是通过内皮细胞产生前列腺素（PGE_2，可能还有 $PGE_{2\alpha}$）来实现。血栓烷（thromboxanes）和脂氧合酶产物可能也对调定点（set-point）有作用。细胞因子还与神经组织直接作用，有迹象提示促皮质激素释放因子的释出，至少能对一种细胞因子（白介素-1β，IL-1β）作出产热反应。

虽然没有一种细胞因子的发热作用，能等同于内毒素（endotoxin），但几种细胞因子联合作用，也许是能对大多数发热作出解释的。

有一种细胞因子即肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor α；TNF-α），似能造成脓毒性休克的很多生理紊乱，因此细菌内毒素的大多数有害影响（包括发热）似都是此物介导的。有一种称为淋巴毒素（lymphotoxin）的淋巴因子（亦称肿瘤坏死因子β），与TNF-α为类似物，结合位点亦与TNF-α相同，也能引起很多这样的反应。还有两种细胞因子（IL-1α和IL-1β），本身虽不能引起休克，但也能引起很多类似TNF-α的反应，有些还与TNF-α的某些作用有协同作用。

很多细胞因子都有相互诱导作用，因此提出"细胞因子连锁反应"（cytokine cascade）的观点，描述一种因子激起多种因子的生成反应。诱导的时序可从机体发热过程看出。如为家兔推注TNF-α，可使体温立即增高，此后的迟发性增高，显然与IL-1的继发产生有关。

解热机制

非激素解热剂是由于阻断下丘脑血管组织内皮细胞合成前列腺素而抑制发热，阻断是通过对环氧合酶（cyclooxygenase）的抑制而达成的。但它们不能使内热原的产生减少，有些蛋白（主要如TNF-α）的产生实际上可能还会增加，因此虽能退烧，但不会使体温降至正常调定点以下。由此可以得出的合理推论是：前列腺素正常情况下不参与深部体温的维持。

糖皮质激素直接阻止单核吞噬细胞产生内热原。细胞因子合成在一个以上层面受到抑制，其中研究最深入的是TNF-α的生物合成。糖皮质激素对TNF-α基因转录和TNF-α mRNA翻译皆为下调。

很多热病的周期性过程（常为昼夜节律性）尚未作出充分说明。有些（如疟疾）已证明与病原体的生活周期明显相关。但有些情况时的周期性可能是由于作为内热原主要来源的细胞，可因反复接触刺激物而不再反应，须待反应性能恢复或被取代。

治疗

在对病人发热原因尚无具体了解的情况下，应对发热进行保守治疗。深部体温 <105℉，多数人都能充分耐受。即使发热来源已被阐明，热度还可作为治疗收效的重要指标。

但在某些情况下，也须对发热严加治疗。心肌缺血病人、有癫痫发作素质的病人和孕妇可能皆需解热治疗，因为深部体温增高可使心脏排出量和心肌需氧量增高，癫痫发作风险增加，还可能对胎儿产生致畸作用。对乙酰氨基酚（acetaminophen）及非激素抗炎药用于这些情况，已证明大多有效。增加散热的物理疗法亦可应用。

体温 >106℉即能危及生命，须立即降温。此时解热剂常无效验，因为这种程度的发热，不是下丘脑调定点失常造成的。应以一切可能方法降温，最有效的方法是把病人浸入冰水中，但须同时监测深部体温，以防体温下降过低。冰水洗胃极端情况下亦可施用，幸甚罕用。腋窝和腹股沟处放置冰袋的做法虽很普遍，并无著效，反使病人徒增不适。疑有肾上腺功能不全或甲状腺风暴时，应用生理量氢化可的松。

推荐阅读

Beutler B. Endotoxin, Toll-like receptor-4 and the afferent limb of innate immunity. Curr Opin Microbiol, 2000, 3:23 - 28.

复习托尔样受体-4 和天然免疫传入支,说明它们是如何感知病原并引起发热的。

Moltz H. Fever: Causes and consequences. Neurosci Biobehav Rev, 1993, 17:237 - 269.

有关发热的神经化学和神经解剖基础的精彩综述。

Rothwell NJ. CNS regulation of thermogenesis. Crit Rev Neurobiol, 1994, 8:1 - 10.

中枢神经系统对产热作用的调节,重点讨论各种细胞因子的热原作用。

(王贤才 译;曾汉英,李幼如,梁黎 校)



第 297 章
急性期反应

Charles A. Dinarello
Reuven Porat

急性期改变

感染、外伤、炎症过程和一些恶性病变引起的宿主多项反应，统称为"急性期反应"("acute-phase response")。肝内蛋白合成的典型代谢改变即与此反应有关，但深入观察，还有几个系统也与血液、内分泌和免疫功能失常的发生有关。这些改变称为"急性"，是因为它们大多是在感染或损伤发生数小时至数日内发生的，不过有些急性期改变也能反映慢性病。举例说，类风湿性关节炎病人一种名为 C 反应蛋白(C-reactive protein;CRP)的血清急性期蛋白即常增多。冠心病和不稳定型心绞痛病人除 CRP 外，肝脏另一种名为血清淀粉样蛋白 A(serum amyloid A;SAA)的急性期蛋白也会增高。实际上，CRP 还能用于无症状冠心病人的预后评估，但是这种情况下的 CRP 水平增幅，比细菌感染时要低。

感染和慢性炎症性病变时急性期反应的整个内容包括肝脏合成的几种特殊蛋白剧烈增加，健康时是不产生这些蛋白的。CRP 和 SAA 就是两种健康者不会产生的急性期蛋白。还有些源出肝脏的血浆蛋白如糖蛋白(glycoprotein)和球蛋白(globulin)，健康时也有小量产生，合成增多时，可使血沉(erythrocyte sedimentation rate;ESR)加速。此时肝对多种蛋白的合成虽皆增多，但对白蛋白的合成则是减低的。慢性炎症性病变时的另一急性期反应是尽管铁储备充分，却可发生贫血，血小板则可能增多。还因葡萄糖异生、能量消耗和肌蛋白水解的增多而使体重减轻。但因食欲亦常减低，体重减轻可能主要缘于此。还可发热，睡眠增加和嗜睡也是临床常见症状。白细胞增多，循环中有未成熟中性粒细胞出现，但一般是在急性感染的早期。甲状腺功能亦可有改变，葡萄糖耐受量及脂类代谢多亦失常。高丙种球蛋白血症(hypergammaglobulinemia)亦常见。

细菌性感染、烧伤和多发性损伤时，急性期反应表现可谓淋漓尽致，但隐匿感染及低活性病变(indolent illness)，特别是癌症和自身免疫病时，也能发现急性期改变，如肾细胞癌(renal cell carcinoma)和 Hodgkin 病即可以急性期改变出现。急性期反应的突出特征是：它是宿主的全身性反应，而无论引发病变本身是局部还是系统性的。尽管诱导反应的病理过程千差万别，但反应的各项内容则是相当一致的。如心肌梗死、骨折和细菌性肺炎后，血浆几种急性期蛋白水平都是同样增高的。

急性期改变的诱导

急性期反应的发生，与细胞因子的产生有关。诱导急性期反应的几种细胞因子是：白(细胞)介素 1(interleukin 1,IL-1)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor)、干扰素-γ(interferon-γ)、IL-6、白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor)、睫状神经营养因子(ciliary neurotropic factor)、制癌蛋白 M(oncostatin M)和 IL-11。后面 5 种细胞因子通过糖蛋白细胞受体 130 诱导肝脏合成急性期蛋白。IL-1 和 TNF 两种高炎性细胞因子诱导 IL-6，再由后者刺激肝。微生物产物和内源性炎症物质如活性补体等对细胞因子的刺激作用，是很多疾病时病理改变的基础。如图 297-1 所示，微生物产物和细胞因子本身，就能作用于肝 Kupffer 细胞，以产生细胞因子；也可能是远处产生的细胞因子进入肝循环。无论源出何处，细胞因子都会

激发它们在肝细胞上的相关受体,促使特异性基因表达的增加或减少。阳性肝蛋白如CRP时,合成明显增多。作用于同一细胞受体的同样细胞因子,抑制阴性蛋白合成,最明显的是白蛋白。

局限性细菌感染是发生急性期改变的典型例证。感染发生时,血中单核细胞、组织中巨噬细胞和内皮细胞即因对入侵微生物的吞噬作用或因接触其产物或毒素而被激活,1~2小时内,即有各种细胞因子合成和释出。这些介质进入循环,到达脑内,在此引起发热。发热显然是急性期反应中最明显的征象,其他反应内容可能是在无明显临床症候的情况下出现的。急性期反应最敏感的测定项目之一是循环中幼稚中性粒细胞的出现和增多。人类注射小量IL-1或有关细胞因子,即可在不发热的情况下,出现中性粒细胞增多。血清铁和锌水平常规虽不检测,但也是减低的。铁储备充分而有血清铁减低及贫血出现,正是急性期反应的特征。

感染或外伤发生后8~12小时内,肝即提高对所谓急性期蛋白的合成速率。反应包括健康状态时正常蛋白的增加,以及作为病理改变标志的新蛋白的出现。急性期反应时,几种正常血浆蛋白增加数倍,包括触珠蛋白(结合珠蛋白)(haptoglobin)、某种蛋白酶抑制剂、补体成分、铜蓝蛋白和纤维蛋白原等。但真正的急性期反应物是增长数百倍之多。这些反应物是血清淀粉样蛋白A(继发性淀粉样变性时淀粉样纤丝的前体)和C反应蛋白。C反应蛋白得名是由于它能与肺炎球菌C多糖反应,它是最先报道的急性期蛋白。急性期反应时血浆蛋白增加的典型态势见表297-1。注意有一例外,即血浆白蛋白水平是减低的。

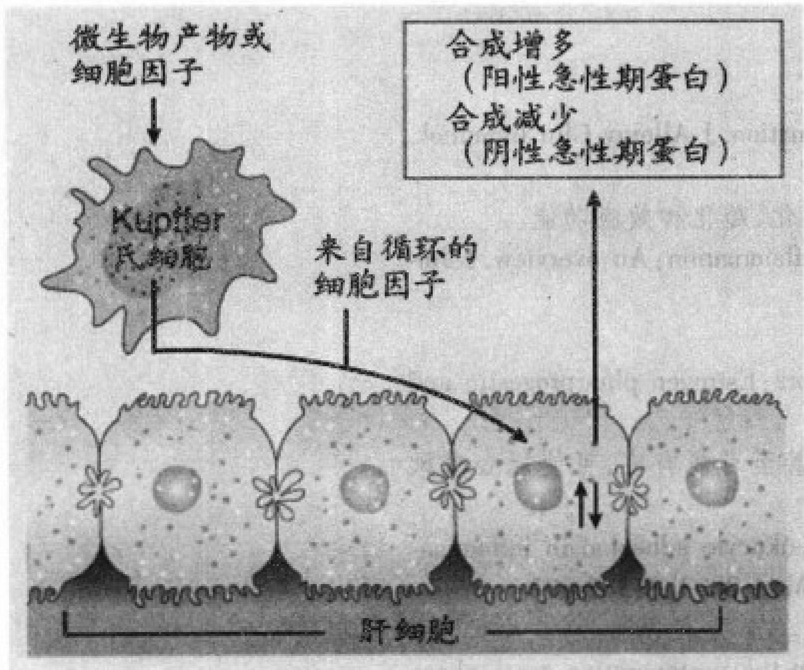


图297-1 细胞因子在肝脏急性期反应中的作用。白介素-1(IL-1)、肿瘤坏死因子α(TNF-α)、IL-6、IL-11等细胞因子,经体循环入肝,直接刺激肝细胞,增加急性期蛋白如C反应蛋白(CRP)和血清淀粉样蛋白A(SAA)的合成,抑制白蛋白合成。微生物产物和细胞因子还能促使肝脏Kupffer细胞释放IL-1,TNF-α,IL-6,再由它们激活附近肝细胞。

表297-1

急性期反应时增加的血浆蛋白
C反应蛋白
血清淀粉样A蛋白
α_1-糖蛋白
血浆铜蓝蛋白
α-巨球蛋白
补体组分(C1~C4,B因子,C9,C11)
α_1-抗胰蛋白酶
α_1-抗糜蛋白酶
纤维蛋白原
凝血酶原
Ⅷ因子
纤溶酶原
触珠蛋白(结合珠蛋白)
铁蛋白
免疫球蛋白
脂蛋白

为什么会发生急性期反应?尽管肝内为合成代谢,但急性期反应时肌肉蛋白却是明显处于分解代谢状态,体重减轻,总体负氮平衡。发热使氧和热量需要增加(一般为每1℉增加7%),负氮平衡主要是由于横纹肌氨基酸氧化,用于葡萄糖异生(gluconeogenesis)。机体还要提供大量氨基酸以合成新蛋白,而这些都是在食物摄入可能减少或食欲减低时发生的。免疫机制和修复都需要氨基酸,如淋巴细胞的克隆性扩增和成纤维细胞的增生。急性期反应期间,为这些细胞活动提供大量氨基酸,似乎是高度协调和有条不紊的。感染和炎症时的分解代谢,不同于饥饿。饥饿时大量酮类逸入尿内,而感染或炎症时则是排出蛋白和小量的酮。IL-1、肿瘤坏死因子和IL-6(急性期反应时的主要介质)抑制脂蛋白脂酶(lipoprotein lipase)和食欲。不仅如此,这些细胞因子和干扰素还能直接刺激肝内脂类生成,因此急性和慢性病患者可能出现高甘油三酯血症。

急性期改变的临床测定

急性期反应为非特异性。但本来健康的人如有某些急性期改变出现，医生亦应警惕潜含疾病。面对疲劳和其他性质含糊的体质性症状，医生往往要为隐匿的疾病寻找客观检测项目。虽然还没有一种单项生化试验有高度诊断价值，但 CRP 也许是提示炎症或隐性感染的最佳指标。通常 CRP < 100 μg/L，数小时内即可增长 10 ~ 1000 倍。严重细菌感染时，48 小时内血清水平可由不能检出激增至 100 mg/L 以上。CRP 和 SAA 水平增高，虽无发热及中性粒细胞增多，亦可提示潜含感染或恶性改变。CRP 和 SAA 增加，可见于任何年龄患者，免疫障碍病人的机会性感染也不例外。急性感染性疾病特别是病毒感染后数周，CRP 一般仍回到基础水平。测定血清细胞因子如 IL-6 或 IL-1 受体拮抗物，也能提示慢性或急性病及正在发生的感染，但它们不是都能做到的，而 CRP 则是大多数医院的临床实验室都易完成的项目。但也不是所有炎症性病变都有 CRP 增高。自身免疫病如硬皮病、溃疡性结肠炎和红斑狼疮时即无此反应。

急性期反应的治疗

检测热度、急性期血浆蛋白和末梢白细胞数，已是监测很多病变时的规范项目。非激素抗炎药虽常用于治疗发热和急性期反应伴随的肌痛与关节痛，但它们对肝脏合成急性期蛋白并无影响。血中解热水平的阿司匹林以及治疗浓度的吲哚美辛（indomethacin）或布洛芬（ibuprofen）类药物，并不能使细胞因子的产生减少。另一方面，皮质激素在减少细胞因子合成上则极有效，对这些介质在不同组织靶上的作用，亦有良效。接受治疗量皮质类固醇，可使感染、炎症病变及免疫学反应诱导的急性期反应大为削弱。Crohn 病和类风湿性关节炎病人血清 CRP 水平都增高，但以 TNF-α 或 IL-1 受体拮抗物的中和抗体治疗，可使其水平迅速减低，故可用作有效治疗的标志。

急性期蛋白在宿主防御和修复中的作用尚未尽悉。研究提示 CRP 的主要作用是与脂类及调理化肺炎球菌结合，而 SAA 估计为免疫抑制作用。但是有一点是很明确的，即这些急性期蛋白的产生和物理结构，经过 4 亿年漫长的进化过程仍被保存下来，估计对宿主是有用的。

推荐阅读

Adkis CA, Blaser K. Histamine in the immune regulation of allergic inflammation. J Allergy Clin Immunol, 2003, 112: 15 – 22.

变应性炎症时，组胺的免疫调节作用是调节免疫系统细胞的活化、极化、趋化和效应功能。

D'Ambrosio D, Panina-Bordignon P, Sinigalia F. Chemokine receptors in inflammation: An overview. J Immunol Methods, 2003, 273: 3 – 13.

有关炎症时趋化因子病理生理的综述。

Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Women's Health Initiative Investigators: Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. N Engl J Med, 2003, 349: 523 – 534.

妇女保健研究证明：雌激素 + 孕激素的绝经后补偿疗法，不仅无益，甚至可能有害，可使冠心病风险增加，也许与它可使 C 反应蛋白水平增高有一定关系。

Rhee JS, Santoso S, Herrmann M, et al. New aspects of integrin-mediated leukocyte adhesion in inflammation: Regnlation by haemostatic factors and bacterial products. Curr Mol Med, 2003, 3: 387-392.

炎症时止血因子和细菌产物对整合素推动的白细胞黏着作用的综述。

Vogeser M, Groetzner J, Kupper C, et al. The serum cortisol: cortison ratio in the postoperative acute-phase response. Horm Res, 2003, 59: 293 – 296.

手术后急性期反应中，皮质醇与可的松比值增加至少持续 4 日，与手术应激和系统性炎症对下丘脑 – 垂体 – 肾上腺皮质系统的激活有关。

Yoo JY, Desiderio S. Innate and acquired immunity intersect in a global view of the acute phase response. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100: 1157 – 1162.

由内毒素激起的急性期反应至少要动用约 7% 的基因。

（王贊才 译；曾汉英，谭训铎，梁黎 校）

298 章

免疫缺陷宿主

Nina E. Tolkoff-Rubin
Robert H. Rubin

20 世纪最后几十年见证的严酷事实是:因疾病或治疗致使机体防御感染的能力减低的病人的数量,正在迅猛增加。人们发现:由于天然或获得性免疫之一或二者都有的能被检出的改变,使宿主随时面临危及生命的感染风险。实际上,也是通过这些感染的性质,才暴露出宿主防御缺陷的。这就是引起广泛关注的**免疫缺陷宿主**(compromised host),包括以下 3 大类别:先天性免疫缺陷;获得性免疫缺陷综合征(艾滋病,AIDS),这是由病毒诱导的免疫缺陷,患者一再发生危及生命的感染,而这些病原体正常情况下是能由宿主防御机制控制的,此时则因人免疫缺陷病毒(HIV)感染而被削弱;还有疾病(特别是治疗)所致获得性缺陷。

最后这类恐怕要用两分法来看待,因为对很多病人来说,它体现医疗上的成功,须知就在不久以前,这些人都会很快死于他们的末期肝、心、肺病,癌症,或胶原血管病,现在则因器官和造血干细胞移植的进步,免疫抑制药物的应用,癌症治疗的收效,获救的人数不断增多,还能享有多年的正常生命。要用两分法来看待,是因为这些人面对的风险已不是他们原来的主要疾病,而是挽救他们生命的治疗造成的免疫功能缺陷,使其面临微生物入侵的风险。也就是说,受控疾病的增加,也使免疫缺陷宿主的人数呈现指数性增加的态势,如何妥善处理这类病例,特别是那些正在返回社会的病人,以及基层保健医师应如何对待他们,正是本章将要讨论的内容。

怎样对待免疫缺陷宿主

面对免疫缺陷宿主,有一系列挑战必须引起注意:

1. 能对免疫缺陷宿主造成侵袭性感染的微生物范围,比一般病原群体大得多。也就是说,临床常见的病原,与通常所见可能大相径庭。举例说,正常宿主的蜂窝织炎,一般是金葡菌或化脓性链球菌所致,开始治疗前,很少需作活检。而免疫缺陷宿主的病原考虑就还要包括其他细菌和真菌,并须活检进行培养和病理检查,以实施有效治疗。
2. 免疫缺陷病人炎症反应的改变,也使很多病人的临床表现不同,有关症候大为减少,诊断也常被推迟。因此到临床症候出现时,感染过程已届晚期,微生物负荷更大,人际传播更易发生(像结核病等情况时,人际蔓延是主要传播途径),为了及时发现细微异常,必须动用活检、计算机断层成像(CT)和磁共振成像(MRI)这些检查技术。
3. 免疫缺陷病人必须早期诊断,早期治疗,因为及早给予有效治疗,是决定病人预后的主要因素。
4. 由于宿主防御功能失常和感染本身的性质(如真菌感染),这些病人的很多感染,治疗都要持续更久,这也使很多治疗潜含的毒性问题更为复杂。
5. 考虑免疫缺陷病人特定感染的影响,要包括直接和间接两方面。直接影响是微生物入侵引起的传染症候(如肺炎,菌血症,肾盂肾炎等);间接影响则是宿主因微生物入侵而产生的细胞因子、趋化素和生长因子等物的影响,包括免疫调节效应,瘤发生,以及移植病人的移植物抗宿主病,急性和慢性同种移植损伤等。
6. 宿主防御功能明显受损病人,就像是监测特

定环境中微生物活动的“打鸣鸡”，外界微生物活动的任何异常，对他们的影响都比正常宿主为甚，因此监测空气和饮用水质量也是治疗计划中必不可少的内容。

7. 总之，预防感染是免疫缺陷病人的处置目标，因此对他们更须强调严密和持续监护的重要性。

定义

引起人类疾病的微生物可分为3类：真性病原体，有时病原体，非病原体。**真性病原体**（true pathogens）是具有遗传能力，能入侵正常人体，跨越筋膜层，避开天然免疫（亦称先天或固有免疫）宿主防御机制，还可能产生毒素。天然免疫包含3部分，即由完整皮肤黏膜表面构成的理化障壁（还能产生活性抗菌物质）；循环中蛋白如补体组分和其他炎症介质；吞噬细胞（中性粒和巨噬细胞）及自然杀伤（NK）细胞。它们对微生物入侵提供急性保护，至有特异免疫发生。真性病原体的特征至少部分体现在它们具有避开这些初步障壁以实现入侵的能力上，曾是人类的经典性疫源，如鼠疫，细菌性痢疾，伤寒，霍乱等。天然免疫防御这些感染的能力是不足的，患者最终能否康复，决定于获得性免疫出现速度和适当抗菌疗法的介入。

有时病原体（sometime pathogens）是通常寄居于皮肤黏膜表面，无损于人的微生物。但如皮肤、肠管或支气管树受到损害，这些微生物就能进入正常无菌组织或血流，由于有遗传赋予的足够毒力特征，故能使素称健康的人发生严重疾病，如肠穿孔后腹膜炎，皮肤损伤后的葡萄球菌性脓毒症，流感后肺炎球菌性脓毒症等。天然免疫对这些细菌虽也有一些保护作用，但获得性免疫、修复组织损伤和适当抗菌疗法仍是挽救病人的关键。

非病原体（nonpathogens）是能由天然免疫控制（并由获得性免疫强化其控制）的微生物，对正常宿主引起疾病的可能性很小。这类微生物如各种曲霉（*Aspergillus*），足放线病菌（*Scedosporium*），诺卡菌（*Nocardia*），毛孢子菌（*Trichosporom*）等，环境中即有，经常被吸入或带到皮肤，但对正常个体并不致病。

常与缺损宿主有关的所谓**机会性感染**（opportunistic infections），是指两种类型的感染，即非病原体所致侵袭性感染，以及感染类型和程度是正常宿主闻所未闻的感染。举例来说，念珠菌性阴道炎在正常宿主只是一种比较轻微的感染，而在白血病患者则可能酿成播散性念珠菌病（或肝脾念珠菌病），就是机遇性感染。免疫缺陷宿主虽对机会性感染特别易感，但是必须注意，他们对真性和有时病原体所致更常见病变也是易感的，而且病情发展一般都比防御功能健全宿主遭遇同样感染时更为迅猛。表298-1是不同宿主防御缺陷时的相关感染。还须强调指出，多数成人患者由于治疗和基础病变的影响，往往存在多种免疫缺陷（这与先天性免疫缺陷的儿童不同，他们一般都是单项缺陷），因此要考虑到多种不同微生物。

免疫缺陷宿主的感染风险

免疫缺陷宿主的感染特别是机会性感染风险，主要是3种因素相互作用造成的，即直接导致侵入性感染的**解剖－技术性异常**；**大量接触**外界污染空气或饮用水，或接触有特定感染并能把该感染向他人传播的人（如呼吸道感染者通过咳嗽或医务人员染有耐药菌的手直接传播）；以及称为**免疫抑制净态**（net state of immunosuppression）的作用。

可使免疫缺陷宿主发生感染的解剖－技术性异

表298-1

宿主防御缺陷与特定感染问题

缺陷	感染问题
低丙球血症	荚膜类细菌（如肺炎球菌，流感嗜血杆菌）所致窦肺感染及中耳炎
	铜绿假单胞菌
	复发性/慢性胃肠炎（贾第虫，轮状病毒，隐孢子虫）
	慢性/进行性肠病毒感染（包括口服脊髓灰质炎疫苗）
DiGeorge综合征，其他T淋巴细胞缺陷	念珠菌病
	卡氏肺囊虫肺炎
	肺炎
	曲霉病
	沙门菌病
	巨细胞病毒感染
	严重呼吸道病毒感染
补体病	脑膜炎球菌、肺炎球菌、流感嗜血杆菌所致感染
吞噬细胞/趋化障碍（慢性肉芽肿病）	金葡菌
	革兰阴性杆菌
	曲真菌

有几种类型：造成细胞失活或液体(血液，淋巴，胆汁，尿液)聚集的手术失误(如器官移植时)；气管插管、手术引流以及导管和血管通达器材处置不当，致使皮肤粘膜阻止微生物入侵的基本障壁受到损害；还有在保护组织完整性上注意不够，包括皮肤(如胶布所致损伤，水浸性损伤等)，口腔黏膜，肠上皮(如保持正常大便习惯)等。如有以上任何损伤，都须立即处置，最好是在发生明显感染前及时处理。实际上，手术和手术后感染的最佳治疗就是在适当抗菌疗法覆盖下，矫治解剖异常。但如听容解剖异常存在，不予矫治，单由抗菌疗法本身，不但失败率很高，而且很易诱导耐药性。

不存在解剖－技术问题的病人，环境接触程度和免疫抑制净态之间为半定量关系。也就是说，接触达到一定程度，即使免疫功能只是轻度抑制的病人，也会发生感染；反之。如果免疫功能净态达到一定程度，轻微接触也能危及生命。社会和医院都可能遇到环境问题。医院里遭遇的环境问题有两种类型，即病室接触和非病室接触，前者是在病人所住病房，与其他病人共处时间和空间都较集中；后者是病人为从事某一必要诊疗操作在院内通行时可能遭遇的感染，这种情况的接触可能更为常见，但也更难检出。对此最能说明问题的线索是感染发生时，病人的免疫抑制净态如在正常状态，就不致发生现在这种类型的感染(表298-2)。

表 298-2

器官移植后感染发生时间表*

首月

1. 同种移植物带来的感染
2. 受体持续感染(移植前未被清除)
3. 95%以上感染都是手术和围手术期处理所致解剖－技术性异常造成的；细菌和念珠菌感染与非免疫抑制者接受类似手术时相同

   注意：除非环境接触过度，不会发生机会性感染

移植后1～6月

1. 病毒：巨细胞病毒(CMV)，人疱疹病毒6型，EB病毒，肝炎病毒，人类免疫缺陷病毒(HIV)
2. 持续免疫抑制加免疫调节性病毒感染有可能发生机遇性感染

   注意：CMV突出；预防可用更昔洛韦及甲氧苄啶－磺胺甲恶唑(TMP-SMZ)

移植后6月以上

1. 80%病例移植效果好：功能佳，免疫抑制轻微；无病毒感染。主要风险是社区获致性呼吸道病毒感染
2. 10%慢性肝炎(乙肝或丙肝)
3. 10%移植效果不良：移植物功能差，急慢性免疫抑制过度，慢性病毒感染。主要风险是肺囊虫，隐球菌，利斯特菌及其他机会性感染

   注意：最后一类须终生预防

*几乎每一类别的免疫缺陷宿主都能列出本身的时间表，这里是最能普遍适用的一种，可用于以下3种情况：有传染病症候(如肺炎)的不同诊断病人；感染控制监护(提示特定危害的时间表除外)；预防对策的成本效益。

表 298-3

免疫抑制净态

以下因素的复杂互动结果：

- 与基础疾病有关的宿主防御缺陷
- 免疫抑制疗法剂量、疗程和时序
- 中性粒细胞缺乏
- 皮肤黏膜障壁受损
- 代谢失常
- 蛋白－热量性营养不良
- 尿毒症
- 血糖增高
- 免疫调节性病毒感染(巨细胞病毒，EB病毒，人疱疹病毒6型，乙肝或丙肝病毒，人类免疫缺陷病毒)
- 年龄(两个极端年龄)
- ？种族(黑人感染风险低而发生移植物排异的风险高)

免疫抑制净态是一个复杂函数，相关因素见表298-3。虽然免疫抑制方法的性质应该是决定最终免疫抑制状态即免疫抑制净态的主要因素，但还有几种因素也有明显影响。举例说，实体脏器移植受体的机遇性感染，90%都发生在免疫调节性病毒感染病，如巨细胞病毒(CMV)，Epstein-Barr病毒(EBV)，乙肝和丙肝病毒，HIV等，可能还有人疱疹病毒6。但也有10%例外，是环境接触过多所致。

与免疫抑制净态有关的另一方面是代谢异常的存在。其中蛋白－热量性营养不良尤为重要，如把器官移植病人按血清白蛋白水平2.5 g/dL分类，清蛋白水平低于此度的病人，发生危及生命的感染风险高出10倍。蛋白－热量性营养不良发生不良影响的机制涉及以下情况：组织削弱、溶菌酶浓度低、分泌性免疫球蛋白(IgA)生成减少所致皮肤黏膜障壁功能减低；补体系统两条通路都被削弱，进而影响到白细胞趋化和调理化；最重要的可能是对细胞免疫的影响。实际上，就是这些(可能还有其他)机制，使得感染发生增多或加重，包括结核，细菌性腹泻，呼吸道感染，肺囊虫感染，念珠菌病，曲霉病等。

其他重要代谢因素还有：特定营养素过多导致特定类型严重感染的风险增加。如糖尿病、皮质激素、妊娠、广谱抗生素等(都可使皮肤黏膜表面葡萄糖及

糖原水平增加)造成的念珠菌增多,特别是在其正常定居处。去铁胺(desferrioxamine)驱动过多铁储备,可使毛霉病(mucormycosis)、单核细胞增多李斯特菌(*Listeria monocytogenes*)和小肠结肠炎耶尔森菌(*Yersinia enterocolitica*)感染风险增加。缺乏锌和铁等物,影响吞噬细胞和T细胞功能,对很多微生物感染的易感性都将增加。

宿主防御等级(天然免疫作用)

机体的宿主防御机制至为精妙,具有扩增性、重复性和复合性等特征,意在迅速动员应急能力(天然免疫),保存生命,并在数日内,产生**调适性免疫**(adaptive immunity),切实消灭入侵微生物。**天然免疫**(innate immunity)是非特异性的,这是就其区分入侵微生物种类而言的,也就是说,无论入侵微生物的性质如何,作出的反应都是相似的。天然免疫结构包含3个反应层次,彼此衔接,复合性和功能也随之增加(表298-4):

1. 天然免疫的第一个层次是皮肤黏膜表面的完整性,此时理化障壁(化学障壁如这些表面上的胃酸和细菌产生的抗菌物质)是阻止微生物入侵的主要因素。
2. 活化白细胞是此结构的机动效应细胞,像NK细胞,多形核白细胞(PMN)和单核、巨噬细胞等,都是极为重要的,主要功能有二:吞噬作用和产生关键性炎症介质。
3. 循环中蛋白,包括补体旁路激活产生的补体组分以及其他炎症介质如溶菌酶,乳铁蛋白,纤连蛋白等;促炎蛋白如肿瘤坏死因子,白介素-1等,构成对各型微生物入侵的即发性体液反应。天然免疫的这种作用并非只限于病情危重的情况,而且在诱导特异性免疫反应中,也能起到几种重要作用。这些蛋白还能使白细胞扩充,作用加强,特别是加强吞噬和细胞内杀菌作用。

皮肤黏膜表面

人体皮肤黏膜表面是感染的主要障壁,特别是在支持性防御(吞噬细胞和体液与细胞免疫)已因病或治疗而被削弱的情况下。谈到主要障壁功能,有两点需要提及,即在皮肤黏膜表面居留的正常菌丛和上皮细胞本身。皮肤黏膜表面正常菌丛是相当稳定的,之所以如此,至少部分是由于特异性细菌表面配体(ligands)与上皮细胞表面特异受体的相互作用。保持正常菌丛的其他因素还有某些血型糖蛋白以及上皮细胞表面主要组织相容性复合体(MHC)抗原,对各种微生物表面配体起受体作用。正常菌丛的正面作用还有:它与免疫系统相互作用,似对后者起"激发"(primed)作用。举例说,巨噬细胞上的MHC抗原,是向T淋巴细胞呈递抗原时所必需的(也是激起特异性免疫反应的关键一步),即可因正常菌丛的互动而高度表达,也使免疫反应更为有效。

正常菌丛微生物产生的细菌素(bacteriocin)和有抗菌作用的其他产物,以及对必需营养素的成功竞争,对潜在病原体的移生、黏附和入侵有明显阻碍作用。正常菌丛的这些作用,总称**抗移生性**(colonization resistance),主要来自肠中的厌氧菌,鼻中的类白喉菌(而不是金葡菌),以及阴道中的乳酸杆菌(而不是革兰阴性尿路病原体)。一般说来免疫缺陷宿主的处理应包括抗菌药的应用,使抗移生性保存完好,特别是肠道厌氧菌的保存。

完整皮肤能阻止微生物的移生和侵入。正常皮肤表面由皮脂腺产生的脂类,能促使皮肤无毒力的类白喉菌生长,而抑制病原体如链球菌的生长。但在皮肤潮湿和相对碱性的情况下,细菌和真菌过度增生。痰中如有病原体,可使颈和胸部皮肤的微生物负荷增加,如有通达血管的进路,就可使感染风险增加。

胃酸、非结合性胆汁和正常肠蠕动像免疫球蛋白特别是分泌性IgA一样,也能使胃肠道的完整黏膜得

表298-4

天然和特异免疫时的宿主防御机制

防线	非特异性	特异性
表面防御(皮肤,黏膜)	机械性障壁	免疫球蛋白(IgG和分泌性IgA)
体液防御	溶菌酶和乳铁蛋白 补体系统 纤连蛋白 干扰素 白介素	免疫球蛋白(IgM,主要是IgG)
细胞防御	吞噬细胞 中性粒细胞 嗜酸性粒细胞 单核吞噬细胞 自然杀伤细胞	细胞免疫(T淋巴细胞和巨噬细胞)

Ig=免疫球蛋白。

到加强(癌症化疗则是对它的打击)。黏膜分泌物也使这些部位的抗菌作用增强。IgG 和分泌性 IgA 阻断微生物与特异受体附着,并对它们起凝集作用。这些分泌物中的铁结合蛋白则能有效阻断潜在病原体与这些至关重要的生长因子的接触。

还要注意免疫缺陷病人的大便情况,因为即使是肠黏膜的轻微损伤,也可能引起重要感染(如盲肠炎,直肠周围脓肿等)。

吞噬细胞

天然免疫中最常见的改变是对吞噬细胞的影响。首先也是最常见的,是循环中 PMN 数量的缺失,一般是胞毒性药物治疗引起的(如癌症治疗时)。

中性粒细胞减少(neutropenia)的后果决定于以下3种因素:中性粒细胞绝对计数(ANC)低到何程度,已持续多久,皮肤黏膜表面有无破损,特别是肠道,后者尤为重要,因为肠黏膜损害是癌症化疗时的常有特征,成为肠道菌丛进入血流的门户。当 ANC 低于 $1000/mm^3$ 时,安全感染的风险增加,低于 $500/mm^3$ 就成为严重的问题,ANC $< 100/mm^3$,临床问题即极突出。中性粒细胞减少时的感染主要是细菌和真菌性。中性粒细胞减少持续愈久,发生这些感染的可能性愈大。

过去50年来,这些感染的性质已经发生了改变。最初主要问题是革兰阳性微生物感染,特别是与金葡菌有关的感染。以后代之以革兰阴性杆菌感染,主要由肠进入,包括大肠杆菌,克雷伯菌,肠杆菌,以及所有革兰阴性细菌中毒力最大的铜绿假单胞菌(*pseudomonas aeruginosa*)。而自选择性肠去污和氟喹诺酮预防等预防处置推出以来,细菌感染性质又由典型革兰阴性感染转为革兰阳性感染,特别是葡萄球菌和链球菌感染,源于肠道损伤或血管进路感染。

血管进路相关感染(vascular access-related infection)的重要性,真是怎么强调也不算过分,特别是在化疗诱导中性粒细胞缺乏时。像各种杆菌和称为 CDC-JK 类棒状杆菌的特定类白喉菌作为中性粒细胞严重缺乏病人血管输注线路脓毒感染所致菌血症的病原,即非鲜见。抗甲氧西林金葡菌和抗万古霉素肠球菌在中性粒细胞缺乏病人中的重要性也在增加,大多与这些病人的抗菌处置有关。

中性粒细胞减少病人,厌氧菌感染似不常见,除非口腔和胃肠黏膜已有明显损伤,黏膜初级障壁功能受到破坏。发生这样的损伤时,无论起因如何(如盲肠炎,CMV 感染,穿孔等),各种梭菌和拟杆菌(特别是产气荚膜梭菌〈*Clostridium perfringens*〉和脆弱拟杆菌〈*Bacteroides fragilis*〉)都可成为毒性病原体。

中性粒细胞持续减少期间,真菌感染一般是念珠菌和曲真菌所致,发生这些感染的风险,与中性粒细胞减少程度和持续时间为正相关,而由这些感染引起的临床症候,则很不一致。念珠菌血症(candidemia)常与血管进路感染、皮肤黏膜感染和转移性接种的播散性病变有关。曲真菌感染时,主要特征是对血管的侵袭性(angioinvasiveness),此症的临床3大特征:梗死,出血,转移性蔓延,皆出于此。这种情况下致病的念珠菌主要是白色念珠菌(*Candida albicans*)和热带念珠菌(*C. tropicalis*),也是念珠菌中毒力最强的,但对氟康唑(fluoconazole)等抗真菌药仍甚敏感。其他种属念珠菌如克氏念珠菌(*C. krusei*)毒性似较低,但对氟康唑耐药。对氟康唑耐药和出现非白色菌株,至少部分与过去曾接触此药有关。另一方面,抗唑念珠菌也可能是从医务人员的手获得的。念珠菌血症的一大特征是易发转移性感染,皮肤、眼、尿路和肝脾等,都是典型蔓延部位。但在中性粒细胞缺乏期间,转移蔓延的体征常不明显,要到中性粒细胞缺乏解除后,才会出现,此时已是接种发生数周至数月后。因此只要有念珠菌性血流感染,无论转移距离远近,甚至只是一次血培养阳性,都须以氟康唑,伏立康唑(voriconazole),两性霉素制剂或棘白菌素(echinocandin)治疗,这是一条绝对不变的原则。

侵袭性曲真菌病由于对血管的侵袭性,故对免疫缺陷宿主应视为内科急症。这些感染大多是烟曲霉(*Aspergillus fumigatus*)和黄曲霉(*A. flavus*)引起的。当然其他曲真菌也能致病。主要感染部位是肺,见于80%以上病例,其他入侵部位还有鼻窦和皮肤。侵袭性曲真菌病人初诊时已有播散的不少于50%。

所谓新发真菌,在严重中性粒细胞缺乏或有其他免疫缺陷宿主中的影响正在增加。像毛真菌科(*Mucoraceae*),白氏毛孢子菌(*Trichosporon beigelii*),新月孢子菌(*Fusarium*),足放线病菌(*Scedosporium*)等,都能引起局部和播散性感染,毒力也不亚于传统真菌病原体,而对两性霉素、氟康唑、伊曲康唑(itraconazole)等传统药物的耐药性则更大。所幸抗真菌新药如伏立康唑,治疗前景似仍看好。

生物制品如粒细胞集落刺激因子(G-CSF)和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)的推出,有可能使化疗诱导的中性粒细胞缺乏期缩短。体外试验证明它们对中性粒细胞功能也有促进作用,包括吞

噬功能,杀菌活力,抗体依赖性胞毒作用等。但是体外试验的这些特性,与病人存活率增加及其他临床效益并无联系,只有一点例外,即可使中性粒细胞减少恢复到正常水平所需时间缩短。

虽然成人白细胞病,90%以上都是中性粒细胞缺乏(特别是治疗引起的),但功能性缺陷有时也是宿主防御感染能力受损的罕见病因。如急性白血病,骨髓发育异常综合征(myelodysplastic syndrome),可能还有慢性粒细胞性白血病时,中性粒细胞功能都有一定缺陷检出,加之循环中细胞数的缺失,使得吞噬细胞功能削弱更甚,感染风险也更增加。

有效调动中性粒细胞抵御入侵微生物,涉及多个复杂过程:(1)首先是**滚动黏附**(rolling adhesion),即中性粒细胞贴边,通过称为选择蛋白(selectin)的表面结构,与内皮细胞轻度黏附;(2)当这些中性粒细胞遭遇炎症介质和活化内皮细胞时,即通过中性粒细胞上活化 β_2-整联蛋白(integrins)作用,黏着紧密;(3)紧密黏附(tight adhesion)是通过白细胞功能相关性抗原1(LFA-1)与胞间黏附分子1和2(ICAM-1,ICAM-2)结合取得的;(4)最后是跨越内皮和黏膜向炎症组织部位的迁移。整个过程都在周密调控下,由一系列促炎介质发起和保持。这些介质中,最重要的可能是**趋化因子**(chemokine),它有强烈白细胞活化功能,引起黏附、趋化、脱颗粒和中性粒细胞氧化酶活化。微生物如被补体组分或IgG调理,吞噬作用最为完善。吞噬后,即可通过氧化爆发(oxidative burst)产生的氧自由基(free oxygen radicals)和中性粒细胞颗粒释出的杀菌蛋白,使微生物就歼。这方面作用最强的酶是髓过氧化物酶(myeloperoxidase),加上氧化爆发产生的过氧化氢和一种卤化物,即可杀死微生物。

临床表现

这类病变的重要性,决定于中性粒细胞功能缺陷所致临床影响的轻重。微生物被吞噬和胞内杀菌过程中,几乎每一环节都可因相应的遗传缺陷而发生明显感染,由此也可说明这些环节的重要性。这些"自然实验"的最重要临床症候有以下一些:

白细胞黏附缺陷综合征

白细胞黏附缺陷综合征(leukocyte adhesion deficiency syndrome)的特征是末梢血中白细胞数增多,脓液形成差,复发性"冷"脓肿,感染以金葡菌和铜绿假单胞菌最为突出。

趋化缺陷

遗传性缺乏和某些病变(如蛋白丧失增多或合成障碍)所致补体系统缺陷,以及与循环中免疫复合体有关疾病(如亚急性细菌性心内膜炎),都可影响趋化性(chemotaxis)。牙龈感染一种名为嗜二氧化碳细胞菌(Capnocytophaga)的微生物,有发生获得性中性粒细胞趋化缺陷的报道,因该菌能产生趋化抑制物。

CHÉDIAK-HIGASHI 综合征

Chédiak-Higashi 综合征是常染色体隐性疾病,累及白细胞中溶酶体,Schwann 细胞,黑色素细胞,肾小管细胞,甲状腺细胞等,患者可有部分眼与皮肤白化病,神经病,复发性感染等症候。患者白细胞对趋化刺激回应不良,胞内杀菌(和脱颗粒)皆差,T 细胞和 NK 细胞杀菌作用也减低。故应建议 TMP-SMZ 抗菌预防。骨髓移植成功,可使血液病治愈,但对神经症候无能为力。

高丙球血症合并趋化缺陷
(JOB 综合征)

此症的特征是有湿疹,葡萄球菌性皮肤"冷"脓肿,鼻窦炎,中耳炎等症候。最初是在皮肤白皙的红发妇女中报道的,现在黑人和男子也有报道。患者常有复发性肺炎和皮肤黏膜念珠菌病,IgE 和嗜酸性粒细胞水平增高。左旋咪唑(levamisole)治疗一度好评如潮,但在合理安排的随机试验中表现不佳,故在对症治疗中地位已在下降。

吞噬功能缺陷

与补体系统(特别是 C3)和抗体形成缺陷有关的调理化障碍,表现为吞噬功能的削弱。临床上患者易遭有多糖荚膜的细菌感染,这些细菌如无调理素作用,即能抗拒吞噬,最常见的是肺炎链球菌和 B 型流感杆菌。补体终末组分遗传或获得性缺乏时,易发奈瑟菌特别是脑膜炎奈瑟菌感染所致脓毒症。

细胞内杀菌缺陷

这类病变的原型是慢性肉芽肿病(chronic granulomatous disease;CGD),这是一种以不能发生呼吸爆发为特征的遗传病,此作用正常是由吞噬激起的。由于这项缺陷,使得超氧阴离子产生不足,而此物在吞噬后杀菌中起关键作用。故患者一再发生化脓性感染(常甚严重),并对微生物入侵做出肉芽肿性组织反应。遗传方式可能是X-连锁性,也可能是常染色体隐性遗传。由于这些细胞没有呼吸爆发,因而不能发生氧杀菌作用(如与超氧化,过氧化氢,羟基,次氯酸等有关的杀菌)。对触酶(过氧化氢酶)(catalase)阴性细菌(如链球菌)仍能有效杀死,但如遇过氧化氢酶阳性细菌如金葡菌,黏质沙雷菌(*Serratia marcescens*),洋葱假单胞菌(*Pseudomonas cepacia*),曲真菌等,则可发生严重问题。与这些和其他类似细菌有关的复发性肺炎,化脓性淋巴结炎,肺脓肿,肝脓肿,骨髓炎,化脓性皮炎等,都是CGD病人的典型表现。这些感染大多以亚急性方式出现,即使延长抗生素疗程亦易复发,手术引流后创口愈合不良。组织炎症反应是急性炎症和肉芽肿反应的综合表现,引起持续性胞内感染的细菌,在通常情况下实无此能力。

诊断须由体外测定呼吸爆发产物,吞噬后是否有过氧的物产生,最常做的是四氮唑蓝(nitroblue tetrazolium)试验。屡有过氧化氢阳性细菌感染史的病人(特别是儿童),应做此试验。治疗CGD病人,须有基层保健人员积极配合,才能从事有效诊断和治疗。多数CGD病人都须利用TMP-SMZ长期预防,如无效,可用干扰素-γ50 μg/m² 每周3次。

中性粒细胞髓过氧化物酶(MPO)缺乏,是中性粒细胞最常见的功能障碍,每2000~4000人中约有1例。患者胞内过氧化物及其同类物释出大为减慢,故胞内杀菌最终是由非MPO途径完成的。这对真菌感染的影响要比细菌感染时大。

脾在宿主防止细菌入侵中的作用

正常脾在天然和获得性免疫中起重要桥梁作用。由于脾的独特窦状血管床内壁有大量吞噬性巨噬细胞,血液由此徐缓滤过,因此脾是人体最有效的吞噬组织,只需稍作调理,就能清除血液中颗粒。如脾功能缺失,调理化缺乏的影响就会大为加剧。肝脏虽有大量巨噬细胞,但肝内血流运行不像脾内那样徐缓,因此虽然它能取代脾功能,但只有通过特异抗体的高效调理化才能胜任,可见免疫处理对脾缺失者防御荚膜细菌的重要性。患者可因手术失脾,也可能是由于镰状细胞贫血等疾病而致功能性脾缺失。

脾是免疫球蛋白与抗原反应的主要部位。脾切除术后,IgM产生低于正常,对多糖类疫苗如肺炎球菌疫苗反应减低。脾切除后,备解素(properdin)产生减少,它是补体旁路激活的关键因素,故由补体组分的调理化未能达标,也使宿主清除血流中颗粒的能力进一步减低。

特异免疫

天然免疫机制在特异体液免疫(特异抗体)协助下,对胞外病原体虽有明显保护作用,但控制胞内病原体须用不同策略。胞内病原体有病毒,某些原虫,真菌,以及某些细菌等。天然免疫的主要效应机制吞噬细胞(特别是中性粒细胞)和补体,像特异性体液反应一样,对匿居胞内的微生物是无能为力的。此时宿主防御主要须赖T淋巴细胞和抗原呈递细胞的复杂相互作用,即**细胞免疫**(cell-mediated immunity)。病原体的肽抗原被处置为能与抗原呈递细胞表膜上MHC抗原络合的形式,就发生细胞免疫。重要的抗原呈递细胞有树突细胞(Langerhans细胞,淋巴树突细胞),巨噬细胞,B淋巴细胞,血管内皮细胞等。T淋巴细胞通过T细胞受体,识别MHC-抗原复合体,引起并扩增细胞免疫反应。

参加这项活动的T淋巴细胞可分为两个功能群,即$CD4^+$淋巴细胞和$CD8^+$淋巴细胞。前者是辅助细胞(helper cells),对T、B淋巴细胞功能都有调控作用;后者的主要作用是杀死感染和瘤细胞,称为胞毒细胞(cytotoxic cells)。$CD4^+$淋巴细胞产生的细胞因子激活和扩增胞毒性T细胞活力,还使B淋巴细胞活化,产生特异抗体。$CD8^+$淋巴细胞的主要作用是控制病毒感染(杀死已被病毒感染的细胞)和其他胞内微生物(如沙门菌,真斯特菌,分枝杆菌,真菌,原虫如弓形虫等)。

细胞免疫缺陷及其对传染病的影响并不少见,可分为以下3类:

表 298-5

以细胞免疫缺陷为部分临床表现的遗传病

情况	免疫学改变	缺陷影响
DiGeorge 反常	胸腺发育不良	抵御病毒(包括活病毒疫苗)和肺囊虫困难
重症联合免疫缺陷病(SCID)	体液和细胞免疫重度缺陷	反复发生各类微生物和肺囊虫严重感染，皮肤慢性念珠菌病突出
嘌呤通路酶缺乏(如腺苷脱氨酶缺乏;嘌呤核苷磷酸化酶缺乏)	类似 SCID,体液和细胞免疫严重缺陷	类似 SCID
普通可变型免疫缺陷	B、T 细胞缺陷,以 B 细胞功能失常突出	复发性窦肺细胞感染,但亦可为肺囊虫、支原体和疱疹病毒感染
Wiskott-Aldrich 综合征	B、T 细胞联合缺陷,T 细胞功能失常一般出现较迟	主要问题是肺炎球菌和流感杆菌窦肺感染
细胞免疫及免疫球蛋白 G(IgG)缺陷	原发性 T 细胞缺陷和 IgG 可变性异常，特别是 T 依赖性	反复发生各类微生物及卡氏肺囊虫感染
慢性皮肤黏膜念珠菌病	各种对念珠菌反应不良和病变(慢性皮肤感染),常伴有内分泌病	皮肤黏膜念珠菌病 ± 甲状旁腺功能减退，Addison 病,糖尿病

先天性免疫缺陷综合征

已报道各种遗传性缺陷综合征中,有 T 细胞也有 B 细胞功能缺陷,并有重要临床意义,包括**重症联合免疫缺陷病**(severe combined immunodeficiency disease;SCID),患者 T、B 细胞数量和功能都减低,免疫球蛋白高度缺乏,无反应性(anergy),对免疫接种不起反应,故反复发生感染,病原如金葡菌,肺炎球菌,流感杆菌,疱疹类病毒,肺囊虫,念珠菌等。Omenn 综合征是此症的变型,除以上感染外,还表现为湿疹样皮疹,肝脾大,嗜酸性粒细胞增多,淋巴结有组织细胞浸润等。其他影响细胞免疫的先天性综合征见表 298-5。

人类免疫缺陷病毒感染

人类免疫缺陷病毒(HIV)不但感染 $CD4^+$ 淋巴细胞,还感染单核细胞,滤泡树突细胞,表皮 Langerhans 细胞,肺泡细胞,以及中枢神经系统中各型细胞(主要累及单核/巨噬细胞和神经胶原细胞,偶亦累及少突胶质细胞和星形细胞)。感染对宿主防御的影响很多,如微生物入侵时体液和细胞反应的调节障碍,对微生物抗原反应的减低,天然杀伤和胞毒性 T 细胞活化障碍,以及对很多病原体的体液反应削弱等。很多感染就是在这种情况下发生的,从细胞免疫障碍(如卡氏肺囊虫,兔弓形虫,新型隐球菌,非典型分枝杆菌,疱疹类病毒感染等)到荚膜细菌感染(如肺炎球菌等)。同时感染 HIV 与肝炎病毒,二者病程都将加速。丧失有效监护和细胞清除,也是 Kaposi 肉瘤(因感染人疱疹病毒 8 型所致)和移植后淋巴增生症(B 淋巴细胞感染 EB 病毒所致)发生机制中的关键因素。这些感染的发生率,是很多因素相互作用的结果,包括 HIV 所致免疫障碍程度,与外界机遇性病原体的接触,HIV 病毒负荷和 $CD4^+$ 计数,以及是否接受有效抗 HIV 治疗等。有关这方面问题的详情,另见本书第 410 章。

外源性免疫抑制

过去 20 年来,在免疫抑制疗法方面,收效不断提高,以控制自身免疫病,防治同种移植排异反应和移植物抗宿主病,处理炎症性肠病,以及其他很多重要情况的治疗。但是这种治疗也会造成多种影响:

1. 宿主防御不是一种"单纯"缺陷,像先天性免疫缺陷病时所见的那种情况,因为基础疾病与免疫抑制疗法联合作用,可能是使宿主防御发生联合缺陷(如中性粒细胞高度缺乏合并细胞免疫缺陷)。因此在这些病人中能见到前述免疫抑制净态,所以要对涉及种类特多的微生物入侵要做好处置准备。
2. 为了达到临床所需疗效,一般应用多种药物,又需限制每一单项药物的毒性。特别是今天的免疫抑制疗法已为激素节用奠定了成功基础。

3. 像免疫抑制效应一样,这些疗法的抗炎作用也使感染的临床表现大为改观,症状和体征都不明显,微生物负荷则常大于正常宿主,故治疗时间须予延伸。
4. 主管医师必须注意治疗要包含两方面内容:既要以免疫抑制疗法来控制基础疾病,又要以抗菌疗法保障安全。

免疫抑制剂及其疗效

皮质激素

皮质激素的临床影响包括抗炎和免疫抑制两方面,前者尤为重要,主要是由于激素抑制促炎细胞因子的产生。激素对与炎症有关的花生四烯酸途径(前列腺素,血栓烷,白三烯,血小板活化因子等)也有强烈抑制作用。激素阻断扩血管介质的产生,特别是对一氧化氮合酶诱导型的抑制,最终抑制微血管通透性。激素还能通过抑制白介素-2(IL-2),使T细胞活化和增生受到抑制,大量应用时更甚。已发生的B细胞反应则对激素有抗拒性,但初级B细胞反应(如对疫苗的反应)也会明显削弱。最终效果是:与应用激素有关的感染,反映对细胞免疫的重大影响,感染包括疱疹类病毒,乙肝和丙肝病毒,真菌和诺卡菌,肺囊虫,各种胞内病原体等。

硫唑嘌呤

硫唑嘌呤(azathioprine)是6-巯嘌呤(6-mercaptopurine)的前体,消耗细胞嘌呤储备,抑制DNA和RNA储存。硫唑嘌呤对初级抗原刺激引起的淋巴细胞活跃分裂,作用较强,而对成熟的抗原记忆成分和末期淋巴细胞功能,影响甚微。硫唑嘌呤所致骨髓毒性虽不罕见,但以现在采用的剂量,已发生较少。对感染的影响有两种类型:如已有中性粒细胞缺乏,可能发生细菌性脓毒感染(见前文);更重要的是硫唑嘌呤抑制微生物特异性T细胞反应,从而诱发前述各种微生物感染。现已清楚获悉:硫唑嘌呤代谢限速酶(rate-limiting enzyme)(硫嘌呤转甲基酶)存在很大遗传多态性(genetic polymorphism),对它的代谢有快、慢两种个体,因此必须因人制宜,调整剂量,以通过用药获得最大效益。

麦考酚酸莫非替尔

麦考酚酸莫非替尔(mycophenolate mofetil; MMF)是一种较新的药,因作用较强,按推荐剂量用药,感染未见明显增多,故可取代硫唑嘌呤。值得注意的是,白人每日似只需本品2 g,黑人则需3 g/d,才能达到所需疗效(而感染也不致增加)。何以如此,现仍未详,可能有遗传基础,影响药物代谢或其免疫抑制效应。MMF是鸟苷合成中的关键酶——肌苷一磷酸脱氢酶(inosine monophosphate dehydrogenase)的选择性、非竞争性、可逆性抑制剂。淋巴细胞增生须此通路,而它型细胞则非如此。MMF又是B细胞和T细胞增生反应的强烈抑制剂。像硫唑嘌呤一样,以本品抑制免疫的病人,对病毒、真菌、分枝杆菌和其他各种胞内病毒体也难以处置。

环孢素

1980年初,环孢素(cyclosporine)免疫抑制疗法的推出,是本领域的一次革新。举例说,环孢素问世前,尸肾同种移植的1年存活率很难达到50%,而从环孢素为基础的免疫抑制疗法推出后,很多中心的同种尸肾移植存活率已达85%以上。环孢素是通过复杂信号途径收效的,抑制淋巴细胞因子转录活化和T细胞增生、活化和功能所需的其他基因。环孢素作用始于与名为亲环蛋白(cyclophilins)的受体结合,很多细胞都有此受体(这点不但可以解释它的功能,也能说明它的很多毒性)。这条通路的靶物是钙依赖性丝氨酸-苏氨酸磷酸酶,即钙调磷酸酶(calcineurin)。后者是作为转录因子的活化T细胞核因子(NF-AT)的关键因素,基因转录细胞因子IL-2,IL-3,IL-4,IL-5,干扰素-γ,肿瘤坏死因子α(TNF-α),粒-单集落刺激因子(GM-CSF),以及IL-2和IL-7受体等,皆需此物。其中最重要的是对IL-2的抑制,可使T细胞功能抑制,抑制程度与剂量相关。从传染病角度来说,环孢素阻断微生物特异性T细胞毒性,从而增加复制中疱疹类病毒的影响,最显著的是CMV和EB病毒。

他克莫司

他克莫司(tacrolimus)是钙调磷酸酶拮抗剂,作用机制与环孢素相似,但效能更强10~100倍。像环

孢素一样,它也是通过与亲免蛋白(immunophilins)族的结合而生效的,但它结合的是另一类即 FK506(他克莫司注册前名)结合蛋白,由此进入的信号通路,即可抑制钙调磷酸酶活力,进而阻断核转录因子 NF-AT 活化和细胞因子基因活化,最突出的就是 IL-2 及其受体基因。最终效果则是抑制 T 细胞增生和原发或继发性胞毒细胞增生。由于诱导 B 细胞产生免疫球蛋白和被刺激的 B 细胞增生都受抑制,因此疫苗接种后的反应也受限制。故他克莫司作用也与环孢素相似,特别是对疱疹类病毒。接受肾移植病人以他克莫司治疗(有时加用麦考酚酸),发生间质性肾炎的增多,此症与 BK 病毒有关,属乳多空病毒(papovavirus)。最佳疗法尚待澄清,但使免疫抑制明显减轻断不可少。

雷帕霉素(西罗莫司)

雷帕霉素(rapamyčin)(西罗莫司〈sirolimus〉)虽然在结构上与他克莫司相似,但作用机制却完全不同:是与 RAFT1/FRAP 蛋白结合,此蛋白与细胞周期 G1 相关。不仅如此,雷帕霉素还选择性抑制核糖体蛋白的合成,而使细胞周期的 G1/S 界面延长。另外,向 DNA 合成及 S 期推进也受抑制。临床效果是能使抗环孢素及抗他克莫司的免疫功能如 B 细胞合成免疫球蛋白,抗体依赖性细胞毒性,自然杀伤细胞活力等,受到抑制。也许更重要的是:雷帕霉素的抗增生作用似比其他免疫抑制剂更强,因此在防止慢性同种移植损伤上也有良效。在探索这种可能的同时,雷帕霉素又与其他药物合用,作为激素节用疗法的一部分,或作为环孢素及他克莫司肾脏毒性的预防疗法。应用本品的感染风险,一般也与其他药物时相同,但卡氏肺囊虫肺炎的发生率特高。

抗淋巴细胞抗体疗法

抗淋巴细胞抗体疗法(antilymphocyte antibody therapy)现有 3 类(注意须与非特异性免疫球蛋白制品区别),即多克隆抗淋巴细胞抗体制品,作用于一切 T 细胞的单克隆抗体 OKT3,作用于 IL-2 受体的单克隆抗体。多克隆全 T 细胞抗体制品有马和兔源的,用于消除 T 淋巴细胞受体。像鼠源性单克隆 OKT3 一样,可以两种不同方法来应用,即用作诱导疗法,防止排异反应,也可作为现有最强劲疗法,治疗排异和移植物抗宿主病,特别是以比较常规的方法治疗未能收效时,这些疗法的重大进步是无需环孢素及他克莫司,就能取得系统性免疫抑制,从而防止这些药物对肾脏的毒性作用,因为这是急性肾衰竭的常见时段。这样的治疗一般持续 5 ~14 日,此后对这些异体蛋白的免疫反应会影响疗效的继续发挥,还会引起炎症反应(如发热,发冷)。最初 2 ~3 剂可使 TNF 和其他促炎细胞因子释出,由此可能引起的后果后文另有讨论。

获准用于 IL-2 受体、防止同种移植排异反应的两种抗体是赛尼哌单抗(daclizumab;Zenapax)和巴利普单抗(basiliximab;Simulect)。它们都是非排空性、非细胞因子释出性抗体,已证明可使同种移植排异减少。但最佳使用方法仍待明确。

抗肿瘤坏死因子疗法

肿瘤坏死因子(TNF)是促炎细胞因子,在炎症反应中起整合作用,由此促成的细胞互动,是宿主对入侵微生物反应所必需的。与此同时,还有一种强劲有力的 TNF 反应,是与局限性炎症过程(如类风湿性关节炎,Crohn 病)和像脓毒症及脓毒性休克等系统过程的发生机制有关的。对 TNF 来说(其他细胞因子几乎肯定也有这个问题),关键问题是如何控制这种反应,使感染不致加重,而又能达到所需的抗炎作用。TNF 主要是巨噬细胞在炎症刺激下合成和释出的。现在已有两种 TNF-α 拮抗剂:英利昔单抗(infliximab)和依那西普(etanercept)获准上市(还有一种阿达那布〈adaluminab〉,尚在开发中),治疗这些特发性炎症性病变如类风湿性关节炎,银屑病性关节炎,幼年性类风湿性关节炎,Crohn 病等,都有明显效益。考虑到 TNF 在抗击感染中的关键作用,这些治疗可能引起多种感染性并发症也是可以想见的。

TNF 对宿主防御有多种刺激作用,包括对单核细胞、巨噬细胞和胞毒性 T 细胞的激活,增强 NK 细胞功能,增加白细胞转化和迁移,增加中性粒细胞吞噬作用,增加吞噬后氧自由基的产生,刺激 B 细胞,扩增 T 细胞克隆等。由于 TNF 的这一系统作用,人类和动物模型(特别是敲除小鼠)因接受 TNF 拮抗剂而发生危及生命的感染经历,正在增多。联合应用拮抗剂时的感染类别极广。结核病中,肺外结核和播散性结核(取样活检无典型肉芽肿改变)即甚突出。英利昔单抗治疗后发生结核的,似比依那普西治疗后常见,英利昔单抗治疗后,结核发生还较早(平均 12 周

后,依那西普为11.5月),不过有关这方面的资料还不完整。

启用TNF拮抗剂后可能发生的其他感染还有肺炎球菌感染,包括严重脓毒症(类似脾切除术后所见)和坏死性筋膜炎。我们至少见到3例这样的肺炎球菌性坏死性筋膜炎(pneumococcal necrotizing fasciitis),这是未用TNF拮抗剂治疗时极为罕见的。另如卡氏肺囊虫肺炎,单核细胞增多性李斯特菌系统感染,侵袭性曲霉病,隐球菌病,以及荚膜组织胞浆菌和粗球孢子菌所致严重感染等,也有报道。

但在发生这些严重并发症的同时,治疗效果差的顽固性Crohn病和类风湿性关节炎也在这些新药治疗下,取得令人瞩目的效果。因此像其他类型免疫抑制或抗炎治疗一样,必须开发一种抗菌疗法,既能防护感染,也能对需要以此治疗的人,继续应用该疗法。虽然抗菌疗法中的各种成分都要检验,但目前对接受TNF拮抗剂治疗的病人,以下处置可能是必要的:治疗前先作结核菌素试验,如为阳性,即须预防;肺炎球菌(可能还有脑膜炎球菌)的免疫接种;TMP-SMZ预防疗法;球孢子菌病(coccidioidomycosis)和隐球菌病(cryptococcosis)风险甚大时应考虑氟康唑的先期治疗;还要谆谆告诫病人:避免可能遭遇感染的社区接触,按所谓"脾切除者注意事项"行事:一旦发生寒战(特别是在上呼吸道感染情况下发生的),应立即在家服用抗生素,并立即到急症室就诊。

为了阐明炎症-免疫反应时细胞因子、趋化因子和生长因子在构成组织损伤中的作用,过去10年来已付出了艰辛的劳动。这些因子本身及其拮抗剂,都有强烈疾病饰变作用。有关TNF-TNF拮抗剂的故事就是这样的典型:它们既是对这种治疗的挑战,又具有治疗的潜力。今后要改变"细胞因子态势"(cytokine milieu),显然需要对剂量学、组织药代学和为使这些措施尽可能安全实施所需应用的抗菌疗法等问题,给予更多关注。

免疫抑制疗法的原则和影响

要使免疫抑制疗法达到疾病修饰效应而尽量减少有关影响(特别是对传染病的影响),是一个复杂工程。下面这些原则是必须铭记在心的:

1. 免疫抑制剂的治疗和中毒比很小。首先为皮质激素制订的方案是应用多种作用机制不同因而毒性亦异的药物,以中等剂量达到所需临床效果。当年推出硫唑嘌呤,是为了减低皮质激素剂量;现在又以雷帕霉素和各种抗淋巴细胞抗体来限制环孢素和他克莫司的肾脏毒性。
2. 现有各种免疫抑制疗法,在感染发生率上影响都是相似的,由此造成的宿主免疫缺陷,主要都是细胞免疫方面,特别是使微生物特异性T细胞反应受到抑制。因此会使感染风险增高,包括某些病毒(疱疹类病毒,肝炎病毒,乳多空和乳头状瘤病毒,呼吸道病毒等);真菌;分枝杆菌;粪类圆线虫(*strongyloides stercoralis*);以及诺卡菌、单核细胞增多李斯特菌、沙门菌等细菌。
3. 免疫抑制疗法对传染病的影响是由很多因素决定的:(a)决定治疗的直接影响,主要是治疗持续时间而不是每日剂量("曲线下面积",the area under the curve)。举例说,器官移植后第1个月,每日所用免疫抑制剂的剂量是最高的,但却很少发生机会性感染,除非遭遇特别严重的环境接触;(b)因免疫抑制而有可能发生的感染,特别是病毒感染,能诱发其他感染,如CMV感染就可使与EB病毒有关的移植后淋巴增生症以及菌血病、念珠菌血症、李斯特菌病、卡氏肺囊虫肺炎、侵袭性曲霉病等发生风险增加;(c)常见的社区获得性感染如呼吸道病毒感染、细菌性胃肠炎等,对免疫抑制病人的影响很不相同。以呼吸道病毒来说,它可使病毒性肺炎以及细菌和真菌二重感染明显增多。又如沙门菌感染时,发生其他病原性细菌性肠炎、菌血症可能还有转移性感染等风险也会明显增加。
4. 一种情况下释出的促炎细胞因子,对其他情况也有深刻影响。举例说,促使CMV从潜伏到活化的关键因素是TNF,可能是在感染、排异、脓毒症和应用消耗抗淋巴细胞抗体药物等情况下产生的。免疫抑制疗法不同,对CMV和其他病原体病程的影响亦异。环孢素、他克莫司、雷帕霉素和皮质激素等药物,是不能使病毒从潜伏状态活化的,而能促使TNF及其他促炎细胞因子释出的OKT3及抗淋巴细胞抗体在激活潜伏病毒上则极具宏效。一旦有复制中病毒存在,环孢素、他克莫司、雷帕霉素和激素在促使现有病毒扩增上,

作用亦极强劲(因此环孢素和他克莫司被认为是这种和其他病毒的活体聚合酶链反应)。

体液免疫

特异性体液免疫是B淋巴细胞根据递呈的特定抗原产生的抗体合成的。B淋巴细胞在辅助性T淋巴细胞以及调节因子如IL-1,IL-2,IL-6,IL-11,IL-14等调控下工作。抗体作用则是通过抗原与免疫球蛋白分子上Fab位点结合达成的。这些免疫球蛋白的作用包括补体活化(由经典通路),对抗原的中和和凝集,防止抗原对上皮的附着,最重要的也许是高效调理化以利吞噬活动的进行。免疫球蛋白分子有几种类别,功能运作亦异:

1. IgM在循环免疫球蛋白中约占10%,为五聚体,也是接触抗原后首先产生的抗体形式,在保持内环境稳定上起关键作用,等待亲和性和特异性更高的IgG分子的产生。
2. IgD在血清中只占微量(只约为血清免疫球蛋白的<0.2%),主要作用为在B细胞表面充当抗原受体。
3. IgG在循环免疫球蛋白中占75%以上,黏膜表面分泌物中亦有此物。IgG有4个亚类:IgG 1和IgG 3起调理素的重要作用,IgG 2(可能还有IgG 4)则在针对多糖荚膜类细菌的反应中起关键作用(包括B型流感嗜血杆菌,肺炎链球菌等)。
4. IgA约占循环中免疫球蛋白的15%,但却是黏膜表面存在的主要免疫球蛋白。这种形式的IgA有两个亚类:IgA 1和IgA 2,是黏膜淋巴组织局部产生的。分泌性IgA是两个IgA分子的二聚体,以称为J件(J peice)的多肽连接,是局部上皮细胞生成的。分泌性IgA在宿主防御中有几项重要作用:防止细菌黏附黏膜,凝集细菌,还能中和毒素和病毒。奈瑟菌、流感嗜血杆菌、肺炎链球菌和血链球菌产生的蛋白酶,可使IgA 1裂解,而IgA 2则对此有抗拒性。
5. IgE的作用是控制寄生虫感染,还与急性变态反应的发生机制有关。

以上对特异性体液免疫的简要评述提示:无论先天性还是获得性免疫缺陷,都须关注感染类型。缺乏所有类别免疫球蛋白,将丧失调理、溶菌和中和等功能,故可反复发生呼吸道感染(鼻窦炎、耳炎、肺炎),病原包括荚膜病原体如流感杆菌、肺炎链球菌和支原体等。由此还可导致进行性支气管扩张和肺病,对感染的易感性也更为增加。虽然在流行病学上较少,但对胃肠道沙门菌、弯曲菌和贾第虫感染的易感性也是增加的。患者还易感染肠病毒和轮状病毒。患者及其家属口服脊髓灰质炎疫苗,可能发生进行性脑膜脑炎(progressive meningoencephalitis)。IgA缺乏病人,可无过多感染,但也可能屡发呼吸道感染。IgG亚类缺乏可能伴有IgA缺乏,尤易发生流感杆菌感染;IgM缺乏则与脑膜炎球菌感染有关。

免疫球蛋白和抗体缺乏状态可分为两大类:原发性一般是儿时发生的,继发性免疫缺陷综合征与一场大病的获得有关。最严重的抗体缺乏综合征有X连锁血中丙种球蛋白缺失症,普通可变型免疫缺陷,以及X连锁高IgM综合征等,可能由于B细胞本身缺陷,或为辅助性T细胞功能失常,也可能是T、B细胞沟通失常。继发性免疫球蛋白缺乏包括由恶性病变引起的缺乏,如慢性淋巴细胞性白血病,多发性骨髓瘤,非Hodgkin型淋巴瘤(包括与EB病毒有关的移植后淋巴增生症)等,以及所有累及B细胞的恶性损害。在器官移植受体中,发现有一种获得性免疫球蛋白缺乏状态,发生机制现仍未详,设想可能有获得性T细胞与B细胞相互作用的缺陷存在,原因为外源性免疫抑制,而这样的免疫抑制又有可能引起多种病毒感染。此外,可使IgG分解增多的病变如烧伤,蛋白流失性肠病,肾变病综合征等,能引起获得性低丙球血症,对此免疫球蛋白补偿疗法收效甚差。

严重抗体缺乏综合征的治疗有两方面:急性感染须以抗菌药物严加治疗,防止终末脏器特别是肺的损害,还须补偿免疫球蛋白,以协助对急性感染的治疗,当然更重要的是防止这种感染的发生。

免疫缺陷宿主抗微生物治疗原则

免疫缺陷宿主的抗微生物治疗有以下4种方式。

针对性治疗方式

已确定的感染须以抗微生物药治疗。治疗这样的病人,与正常宿主的治疗应该是有些不同的。首先

一个问题是:病人的情况是否属于**紧急治疗**或**诊断难题**。如果是前者,就应采用广谱最好是杀菌性治疗,费用和毒性问题都属次要。如感染已被控制,或病原已被确定,再作适当调整时,就可将费用和毒性问题考虑进去。如果是属于诊断难题,从一开始就可给予第2层次的治疗。这些病人的治疗一般都须给予更长时间。具体以多长疗程为好,并无一定之规,而要因人制宜,区别对待,要把免疫抑制净态考虑进去,还要计及可能取得治愈的疗程失之过短,会产生什么样的后果。我们主张彻底清除一切感染迹象,再加一缓冲期,缓冲期长短则视免疫抑制程度、治疗性质和感染严重性而定。

预防性方式

所有病人事先都以抗微生物药预防感染,防患于未然,是一种非常普遍也是非常重要的作法,值得肯定。这种处置,最好是无毒性的,费用也不高。这方面最成功的方案就是小剂量 TMP-SMZ 的预防疗法,对免疫缺陷宿主的尿路感染,肺囊虫肺炎,李斯特菌感染,诺卡菌病,弓形虫病等,都有明显预防功效。[①]

先发治疗性方式

目前虽无症状,但按实验室检出标志和临床或流行病学特征,肯定属于某种情况的特高风险者,应以抗微生物药作先发制人的(preemptive)预防治疗。举例说,如对骨髓和器官移植病人以聚合酶链反应法监测血中 CMV,即可通过有效干预,制止显症性病变的发生。器官移植病人如 CMV 血清阳性,常规免疫抑制(如环孢素,麦考酚酸,泼尼松等)引起显症性 CMV 病的风险是约 15%;如以 OKT3 治疗顽固性排异反应,将使风险增至65%。但如在 OKT3 的同时投予更昔洛韦,持续2~3月,则显症性病变的发生率几可降至0。因此器官移植病人抗 CMV 的先发治疗有两种类型。随着诊断技术的提高,先发治疗的应用可能还会增多。

经验性方式

中性粒细胞高度缺乏病人,可根据细微的临床病征启用抗微生物治疗,因为对他们有效治疗的机遇窗口是很窄的。所以这些病人(如化疗中的白血病患者,骨髓移植受体)如有原因不明性发热,寒战,原因不明性呼吸急促或酸中毒,血压下降等情况,即可动用广谱抗微生物剂治疗。这样做的理由是不要延误治疗,特别是对革兰阴性感染的早期治疗。具体做法很多,可按以下一般原则行事:

开始治疗应针对革兰阴性细菌,因为它们比革兰阳性细菌和真菌进展更快。如病人肯定属于危急治疗,应在革兰阴性治疗的同时,加用万古霉素;但如病人情况稳定,很多专家就只作革兰阴性治疗(如高级β-内酰胺,必要时加一氨基糖苷),已分离到革兰阳性细菌的,还应保留对革兰阳性细菌的覆盖。

如治疗3~5日尚无效验,应加大覆盖,不但包括革兰阳性,还须包括抗真菌治疗(如果没有直肠周围脓肿之类特异诊断的话)。现在至少有两种经验性抗真菌疗法,即脂类相关性两性霉素制剂和伏立康唑。也许还可加用一种以上棘白霉素。诊断明确后,再对抗微生物疗法适当调整。如治疗虽有临床效果,但未由微生物学检查证实,则抗微生物治疗法仍须持续,直至粒细胞数恢复,或无热已延续较长时间。如既无效验,又未确诊,就应考虑对现行疗法作适当调整。

这些病人的一个重要问题是中心静脉插管的处置。如果病人感染的微生物非杀菌疗法所能奏效(如抗万古霉素肠球菌),应提前撤除,这些情况如念珠菌血症,抗甲氧西林金葡菌,以及像铜绿假单胞菌之类其他毒性病原体等。如病人情况稳定,非毒性病原体疗法处置有效,则在保留插管的情况下继续治疗也是合理的。

由于分子探针的推出,诊断技术的提高,根据有关资料而实施的先发治疗将更多代替经验性治疗。

---

① TMP-SMZ,我国制剂为"复方新诺明",适用范围甚广,但近年来由于本品价廉,一些医院已无此药,以价廉而横遭淘汰,此亦一例。
——译者

推荐阅读

Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and Molecular Immunology. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000.

细胞和分子免疫学专著，由临床实用角度论述的现代免疫学。

Ellerin T, Rubin RH, Weinblatt M. TNF inhibition and emerging infectious diseases. Arthritis Rheum, 2003, (in press).

有关抗 TNF 治疗对传染病的影响及其可能对策的评述。

Feller-Kopman D, Ernst A. The role of bronchoalveolar lavage in the immunocompromised host. Semin Respir Infect, 2003, 18: 87 – 94.

支气管肺泡灌洗在免疫缺陷宿主中的应用。本文是在不同疾病和临床情况时应用灌洗的经验总结。

Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis, 1997, 25: 551 – 573.

中性粒细胞缺乏病人原因不明性发热的抗微生物疗法（美国传染病学会 1997 年提出的指导原则）。

Rubin RH, Young LS (eds). Clinical Approach to Infection in the Compromised Host. 4th ed. New York: Kluwer/Academic/Plenum Press, 2002.

有关免疫缺陷宿主感染发生机制、诊断和处理的专著。

（王贤才 译；宁敏磊，梁黎 校）

第299章
医院获得性感染的预防和控制

Barry M. Farr

定义

医院获得性感染(hospital-acquired infections)即院内感染,hospital亦作nosocomial,源出希腊(nosocomium),是指住院后出现的感染,入院时既未出现,也不在潜伏期中。有时是在出院后出现的。一般是在数日内发生,但有时可能历经数月甚至数年,感染才会出现,决定于特定感染的潜伏期和某些危险因素,如手术安置的人造器材,因有可能影响感染的免疫反应,使得感染隐匿发展,须经较多时间,才能最终显现。同样,手术时获得的乙型肝炎,也要出院数月后才会出现。

历史

欧洲最早的医院是在中世纪建立的,当时的医院无论在形式还是功能上,与现代医院几无共同之处。医院被认为是为顽固性疾病患者送终的地方。由于那个时期的病人大多死于感染,很多都有传染性,因此在古代医院中,接触性传染是频繁发生的。一张病床上,可能要放上8个病人。在某些情况下,人满为患达到极端时,医院病床不得不给病人轮替使用。这样的亲密肌体接触,大多数病原体都很容易传播,那些未因本身基础疾病很快死亡的病人,很多都被传染。据19世纪的某些报告,病人在外科手术后,几乎都死于感染。60%截肢术都会发生致死性感染。这样的悲惨情况,使得医院被称为"瘟疫之家"。

最初是由门诊操作即产科分娩,得到一个清晰的提示:致死性感染是通过医卫人员的手,从一个病人传播到另一个病人的。1843年,Oliver Wendell Holmes医师就这个问题在《新英格兰医学和外科季刊》上发表了极具首创精神的评述。在复习过去已发表的大量数据后,Holmes得出的结论是:现在到了结束半个世纪以来,有关童床热(childbed fever)①有时是否是通过医生和助产士在病人中传播的争论,他认为这是不争的事实,不要再讨论下去了,应该设法防止它的发生。

此文发表数年后,Ignaz Philip Semmelweis在不知该文的情况下,发现有一个产科病房的孕妇死亡率,始终高于另一产科病房。他在1846年,也就是他被任命为维也纳大学综合医院产科主任后的第一年,发现1病房的孕妇死亡率为11.4%,而2病房为2.7%。为此他对很多设想进行过研究,包括医院用的亚麻布,医院厨房,修道士打钟,甚至外来医学生等,皆无所获。有一种设想是认为死亡是由于两个病房中病人社会经济状况不同造成的,于是把所有产科病人,以隔日轮流方式,收入两个病房,这样社会经济状况的差异似不复存在。以后从病理教授Jokob Kolletchka得病和死亡中,获得重要线索:教授是在尸检时被解剖刀割伤致死的,病人死于"童床热",这是当时产后死亡的常见病因。教授死后,为他作了尸检;Semmelweis检查了玻片,他在文中写道:Kolletchka死于的疾病,与我在产褥期死亡的产妇身上千百次见到的病理改变,在很多方面都是相同的。因此他的结论是"死亡的原因不是创口,而是尸体物质对创口的污染"。由于当时微生物学尚未充分建立,Pasteur,Koch,Friedlander等大师的开拓性工作,是在几十年后才陆续报道的。因此Semmelweis的观点受到当时欧洲医界很多领袖人物的嘲讽。但是他作为所在医院产科领导人,要求他属下的1病房医生和医学生们

①现通称"产褥热"(puerperal fever)或产褥脓毒症(puerperal sepsis)。

——译者

在接触过新被尸检病人的化脓部位后，先以次氯酸钙洗手，再去检查产科病人。经此处理，1 病房死亡率急剧下降至 1.3%（即相对下降 89%）。2 病房产科病人，是由助产士和实习生负责的，他们虽不参加尸检，但 Semmelweis 也要求他们必须洗手后才能检查病人。结果 2 病房死亡率也相对下降了 52%。由于在传播和预防传播重要性上的明白无误的论证，Semmelweis 被认为是“医院流行病学之父”，这是一个致力于防止医院内感染的领域。正是 Holmes 和 Semmelweis 以及外科防腐技术的先驱 Lister，他们的业绩使得分娩和手术后发生严重感染的风险得以减低。

上世纪 30～40 年代，抗菌药的发现和临床应用，使得手术感染率更为减低。但是这些重大发明很快继以对抗生素耐药的新型院内感染的出现。在较短时期内，有些医院抗青霉素金葡菌（PRSA）达到流行态势，使得这种神奇的新药丧失作用。因为人们很快发现：对抗青霉素感染病人应用青霉素是徒劳无功的。PRSA 院内感染的全球性流行，促使人们认真对待，召开全国和国际会议，拟定院内感染的控制原则，指出这种感染不是都能治愈的，因此预防比治疗更为重要。

其他起到救生作用的重要技术进展，同样带来新型致死性感染，如与插管有关的血流感染和与呼吸机有关的肺炎。上世纪 70 年代，革兰阴性杆菌感染成为院内感染中比较常见的病原，但到 80 年代，革兰阳性球菌感染也在回潮。后者主要是由金葡菌和凝固酶阴性葡萄球菌引起的，二者对甲氧西林及其他 β-内酰胺抗生素发生耐药的也在增多。到 1990 年代，抗万古霉素肠球菌也已成为感染的常见病原。几十年来医学科学的进步，已使严重创伤和其他重病患者的生命延长，而免疫抑制疗法的进步，也使过去无法治疗的肿瘤和自身免疫病得到治疗，但是免疫系统削弱和用于危重病人的新器材的问世，也为院内感染提供了新的机遇。现已清醒地认识到：在极度免疫抑制的情况下，任何腐生物（saprophyte）甚至面包酵母（baker's yeast）也能引起偶发感染。

院内感染的重要性

20 世纪 70 年代估计，每 100 名住院病人中，有 6～8人发生院内感染。为压缩医疗保健费用，1990 年代美国住院人数虽已减少 10% ～15%，但重病患者大多仍须住院。由于这些病人发生院内感染的风险最高，因此感染总数虽没有很大改变，感染率实际是增加的（表 299-1）。抗生素耐药感染散播更多。据美国疾病控制和预防中心（CDC）估计，过去 10 年来，每年直接和间接死于院内感染的人数，已由 80 000增至 88 000 人。

院内感染的重要性在于它使病人增加了痛苦和死亡率。对医疗保健系统，第三方付费机构，以及通过健康保险或赋税最终为医疗埋单的社会体制，院内感染都是重要的，因为它使住院时间延长，医疗费用也明显增加。无论是最轻微的感染（如尿路感染）还是最严重的感染，都是如此。几乎所有对照研究都已印证这点。不仅如此，按前瞻性支付计划[①]，治疗院内感染的费用约 95% 是不能由第三方支付机构得到补偿的。因此最好的办法是预防感染，这样不仅符合 Hippocrates“首先是不伤害（病人）”（primum，non nocere）的教导，也可使病人的满意度增加，还能节约

①prospective payment plan，即支付医疗费用的单位与提供医疗的机构通过事先协商，就特定范围的医疗服务商定的未来一个时期内（一般是 1 年）的总费用（预算总额），亦称“总额预算制”（global budget system）。

——校者

表 299-1

急症医院中院内感染的发生率和影响

部位	每百名住院者感染数	占所有 NI 百分数	直接 COD	延长天数	NI 延长天数的百分数
尿路	2.5	30	<1%	1～3	15%
手术部位	1.4	15	1%～2%	7	23%
肺	1.4	15	5%～10%	7	23%
血流					
原发性	1.4	15	3%	7	23%
继发性	0.3	3	25%	10	5%
其他	2.2	24	<1%	2	11%

COD = 死亡原因；NI = 院内感染。

费用。

院内感染所需费用，部分是由于在重症监护室(ICU)的居留时间和总住院天数的延长，二者都费用不菲，部分亦由于特定感染派生的费用，如增加诊断检查和抗生素治疗的费用，有时还须增加手术费用。举例说，近来一项研究报告指出：ICU 幸存病人，由于院内血流感染而使住院时间延长 7 日，费用增加 40 890美元。这些结果也从另一国家的大量随访研究中得到证实。总体说来，手术部位感染可使住院时间延长约 1 周。冠状动脉搭桥术感染，可使住院时间延长，增付费用自 14 211 至 20 103 美元不等，视所用方法而异。院内肺炎一般发生在使用机械呼吸的病人，一般会使住院时间延长约 1 周，由于一般是在 ICU 内发生的，因此增加的费用与血流感染和手术部位感染时相似。尿路感染是最常见也是最轻的院内感染，据来自不同国家的两项大规模病例对照研究，可使住院时间延长 3 日以上。费用估计两国不同，但据美国研究，增加的费用中位数是 3803 美元(1992 年美元)。近来另一项研究报告则指出：所有导尿管费用中，85% ~97% 都是尿路感染直接造成的。另据 CDC 从一份无对照研究(即带有不很严谨的猜想)作出的低端估计，尿路感染只使住院时间延长约 1 日，因此即使对照研究把增加费用估算过高，但与导尿管有关的费用绝大部分是因感染而额外增添的费用，而不是导尿管本身的费用。尿路感染一般虽是比较轻微的感染，但如上行至肾，或继发血流感染，也能引起较重病变，粗病死率(crude case-fatality rate)约 13% ~30%。

院内感染来源和传播

院内感染原因很多，病原体也涉及很广。有时对住院病人移居的微生物，可能是此前从未对人造成感染的，住院才使它们得以进入正常受到保护的部位，如经皮插入血流的导管。有些院内感染的病原体，住院时并未到达宿主体肤，而是在病人住院后移居来的，经过不同时间引起感染。由于很多病人都有病原移生，因此有时可能是通过病人相互间的直接接触，而由一个病人向另一病人传播的，但更常见的情况则是间接通过病人对外界表面的触摸污染，或为医护人员的手、衣服或器材污染，而在对病人的处置过程中，使微生物得到传播，这是 Holmes 和 Semmelweis 在 1840 年代就已证实的。由于医卫人员看过一位病人再到下一位病人时，很少会去洗手或给自己的衣服或器材消毒。近来的研究发现：医卫人员平均要与 40% 病人接触后，才会想到去洗手。护士比医生洗手更勤，而在这方面做得最差的则是传播风险最高的部门如 ICU。

抗生素耐药感染

讨论上半世纪院内感染，如果不把抗生素耐药感染(antibiotic-resistant infections)放在突出地位，讨论就不算完整，这种情况从抗生素临床治疗最初涉世的数年内，就已出现。抗生素耐药感染的重要性在于，一般说来，它与病程较长、住院时间较久、死亡风险较大、医疗保健系统需要支付的费用更多等有关，所有这些，都是对抗生素敏感的同样种属菌株感染时不能比拟的。很多抗生素都是在它问世后数年内，发现抗生素耐药情况的，一般首先是在医院出现，以后再到一般社会。抗青霉素金葡菌就是这种情况。其他抗生素如万古霉素，对它耐药的肠球菌是在万古霉素问世 30 年后才被发现的。20 世纪 80 年代中期，抗万古霉素肠球菌(VRE)最初出现，似与本品在美国的临床应用以及相关药物(阿伏帕星，avoparein)在家畜(如鸡和猪)中的应用(欧洲)有关。

医院发生抗生素耐药病原体的两项主要危险因素是抗生素用量和病人的相互传播。抗生素耐药病原体这样快地在医院大行其道，也许由 Charles Darwin 的自然选择理论最能作出解释，因为自然界总是选择在各自所处环境内最宜于生存的物种或种株。由于美国医院中约半数病人和几乎所有 ICU 病人都在应用抗生素，因此发生耐药突变的微生物在存活、增生和传播上都更具有选择优势。

有些微生物与抗生素的双边关系，使对该药发生自发性耐药突变的概率极高，如单以该药治疗这种微生物感染，预计就会发生耐药性。举例说，结核杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)对异烟肼(INH)发生耐药突变的风险就极高，以它单独治疗活动性结核病，70% 病例都将发生 INH 耐药，停药和向其他病人传播后，耐药情况都将持续存在，但是微生物与抗生素组合的其他情况，出现耐药的概率要低得多，单用该药也不会使微生物对它的耐药风险增加。肠球菌和万古霉素以及金葡菌与甲氧西林的关系就属此类，这是美国医院中发生最多的两种抗生素耐药菌感染。由于以上所述情况(即大多数病人都在应用抗生素，而微生物则在病人相互间常规流传)，使得像抗甲氧

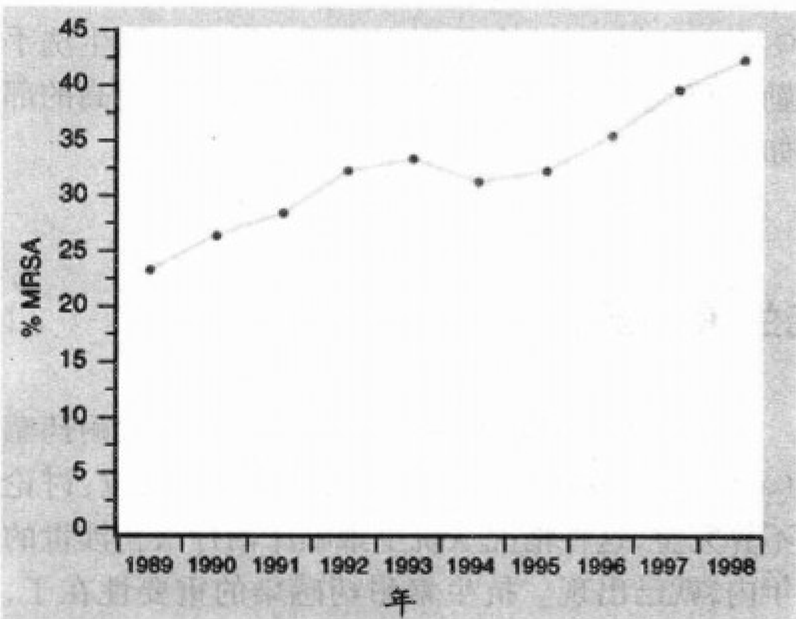


图 299-1 医院金葡菌感染中对甲氧西林耐药的年度百分数(资料来源:美国医院感染监测系统〈Nosocomial Infections Surveillance System〉,1989—1998 年)。

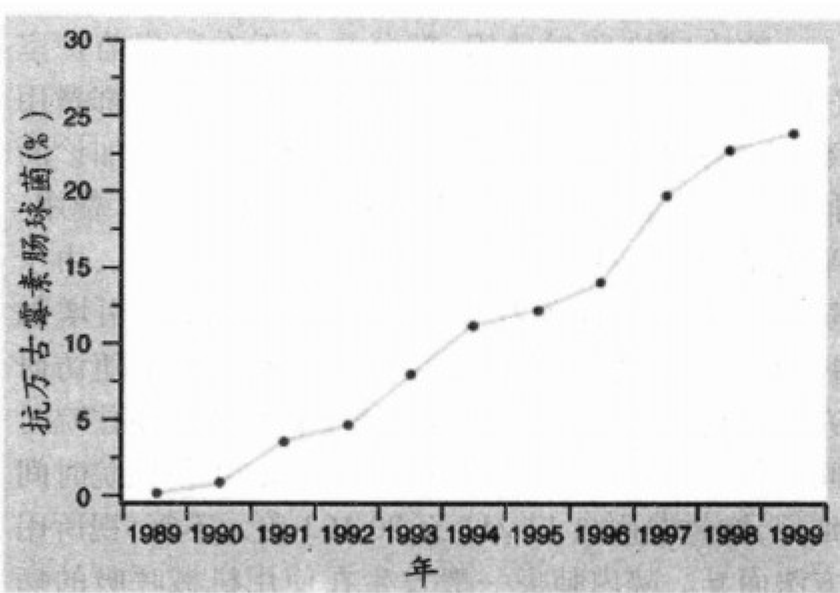


图 299-2 医院肠球菌对万古霉素耐药的历年百分数报告(资料来源:美国医院感染监测系统〈Nosocomial Infections Surveillance System〉,1989—1998 年)。

西林金葡菌(MRSA)(图 299-1)和抗万古霉素肠球菌(VRE)(图 299-2)等抗生素耐药病原体流行率在不断增长。这使很多学者都深信:控制抗生素的使用,肯定是控制抗生素耐药感染的最佳方法,成本效益最高。按此行事,虽然情况稍有好转,但也使大多数医院感到:尽管它们在努力控制抗生素的使用,并未使抗生素耐药感染真正得到控制,于是产生这样的问题,是否还有其他有效控制方法。已有 50 份以上研究证明:通过主动监护培养鉴定出的有微生物移生的病人(即院内传播源),严格执行 CDC 提出的原则,预防传播,防止接触(接触移生病人时,穿隔离衣,戴手套,防止对医护人员的污染),结果发现即使不对抗生素施加控制,也能使耐药问题得到有效控制。这种情况已在医院单个病室,整个医院,整个卫生区,甚至整个国家(如丹麦,荷兰,芬兰,瑞典等)得到证明(图 299-3)。这些研究中,有一项研究证明:采用这样的防范措施,可使 MRSA 向其他病人传播的风险比以常规防范法减低 15.6 倍,常规方法是与所有病人接触时主要以注意手的卫生来防止传播。但是大量研究也证明:手卫生往往被人遗忘。近来还有一项研究证明:医生的白大衣、手套和听诊器在检查有 VRE 移生或感染的病人后,约 2/3 时间都是污染的。

很多美国医院尚未实施这套措施,因为它们认为用于培养、工作服和手套等费用会使总体费用增加。但是由于抗生素耐药感染所需费用显然更高,而这些感染在采用这些措施的国家(如丹麦)一直保持很低,因此美国医院最终可能也会采用这样的措施,因为如果把整个卫生系统需要为此付出的代价考虑进

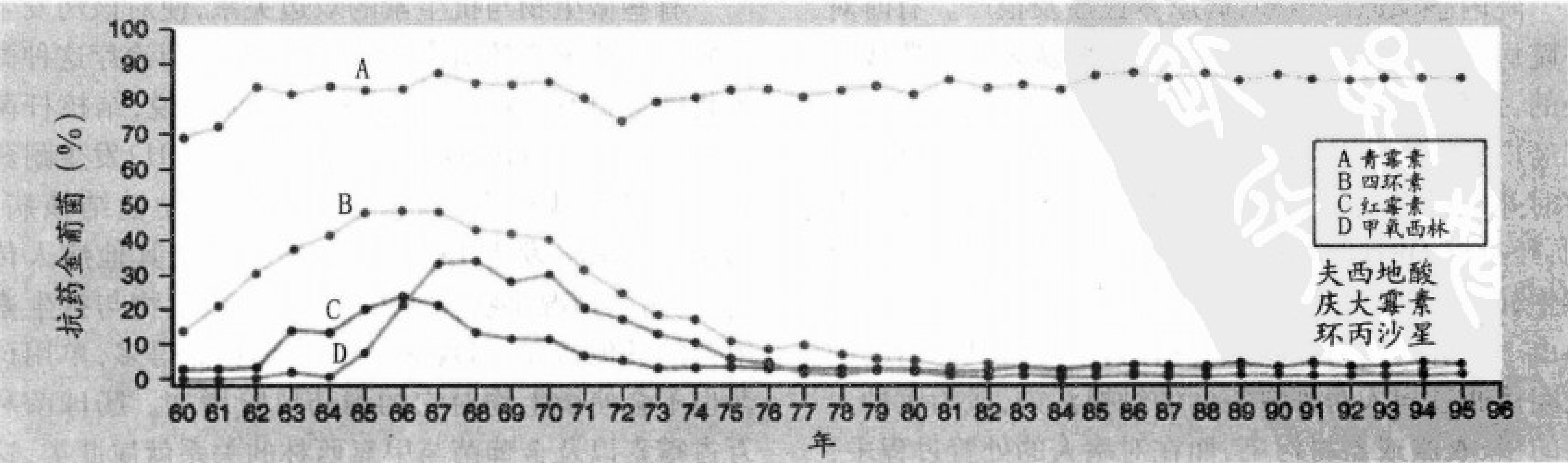


图 299-3 丹麦医院 1960—1995 年耐药菌株所致金葡菌性菌血症百分数。(由 Bager F 〈ed〉. DANMAP 98——Consumption of antimicrobial agents and occurence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food, and humans in Denmark, Copenhagen, Danish Zoonosis Centre, 1999. 检索:http://www.svs.dk/dk/z/Danmap % 201998.pdf)

去,更会发现其实是得不偿失的。在丹麦,金葡菌感染几乎都对β-内酰胺敏感,因治疗费用较低,收效更快,出院更快,总体费用还是较低的。通过常规临床微生物培养,发现有VRE或MRSA移生的少数病人即予隔离,对这些细菌的总体传播和感染率的影响也很有限,因为只有约15%有VRE和MRSA移生的病人能由这样的临床常规培养检查出来。

尿路感染

院内尿路感染一般是由尿路器材操作引起的,最常见的是导尿管。有过1次导尿管插-撤经历的,约1%发生感染;而有留置导尿管的,感染风险一直较高,约在3%~6%/(管·日),女性又高于男子。插管10~14日,约半数病人都有细菌尿(bacteriuria)。这说明长期留置导尿管,几乎所有病人都会在某时点发生感染。由于尿路感染一般都是肠道菌丛引起的,而腹泻又能使导尿管与尿道界面受到污染,因此腹泻是尿路感染的独立危险因素。

据CDC在20世纪70和80年代所做的大规模研究,院内感染中约40%是尿路感染。近年来虽未见到全国性研究资料,但从单家医院发表的全院性监测资料看来,尿路感染仍然是最常见的院内感染,约占院内感染的30%。

据CDC全国院内感染监测(NNIS)资料,造成医院尿路感染的最常见微生物(按发生率排序)是:大肠杆菌,肠球菌类,铜绿假单胞菌,念珠菌类,肺炎克雷伯菌,肠杆菌类,奇异变形杆菌,凝固酶阴性葡萄球菌,其他真菌,柠檬酸杆菌,金黄色葡萄球菌等。

封闭引流系统和银合金导尿管预防感染的作用,已由预防措施的研究中得到证实。

肺炎

吸入上呼吸道含菌分泌物和反流胃内容,可使肺实质受到感染。据信这是发生院内肺炎的最常见原因。远隔部位感染如中心静脉插管和用于血透析的动静脉瘘处金葡菌感染,有时能引起脓毒性肺栓子,并由此导致血源性肺炎,胸片上表现常有不同,可在肺的不同部位见到多发性扩张性膨出。医院肺炎的另一罕见原因是吸入空气中微生物所致。这方面的常见病原体有结核杆菌和烟曲霉(*Aspergillus fumigatus*)。前者是接触病人咳出的小颗粒物微滴核(droplet nuclei)所致,滴核可以在空气中飘浮数小时,可使病人相距几个病室以外受到感染,当然离咳嗽病人更近的,风险更大。后者是吸入在有机物上生长的微生物所致,室内和室外空气中常有此物。Q热病原白氏科克斯(立克次)体(*Coxiella burnetii*)偶亦可使医疗中心工作人员发生肺炎,他们是在科研中接触分娩绵羊而受染的。军团病(legionnaire's disease)病原军团菌,原来认为主要是吸入的,现在已有争议,认为更多是吸入被军团菌污染的饮用水所致。

获得院内肺炎的病人,大多都是在ICU接受机械通气的病人。这些人肺炎发生率从6%至30%不等,在插管和机械通气期间,每天发生肺炎的风险是1%~3%。机械通气每1000日中的关联密度(incidence density)因病人群体而异,范围在5~34,内、外科ICU病人在这个范围的中间位。这些病人中,由于内在基础病变致使胃pH异常增高的,2型组胺(H_2)阻滞剂及制酸治疗成为感染危险因素,显然是由于胃内微生物增生,反流和吸入时,接种量较大所致。机械通气期间,应用不改变胃pH的硫糖铝(sucralfate),防止应激性溃疡(stress ulcer)的发生,也使院内感染的发生明显减少。但是也有学者对此提出不同意见,他们发现ICU病人应用鼻空肠管饲,比静脉营养时感染的总体发生率要低。有些ICU病人未用鼻胃插管,虽持续应用H_2阻滞剂,但总体感染率较低,仍能为人接受。同样,以抗生素对消化道的选择性去污处理(如以糊剂涂牙,经鼻胃管喷发人胃),也能使肺炎发生率明显减低,但因研究证明此举可使微生物对抗生素迅速发生耐药,故一般不用。

让插管病人腰以上躯体抬高45度,并对声门下持续吸引,防止分泌物聚集,也可使临床吸入和肺炎减少。

据NNIS统计,引起院内肺炎的最常见微生物是金葡菌,铜绿假单胞菌,肠杆菌,肺炎克雷伯菌,大肠杆菌(以发生率排序)。

手术部位感染

如前所述,早期医院里,手术部位感染几乎是不可避免的事。现在对"清洁"的择期手术如冠状动脉搭桥、全髋置换等来说,情况已与此相反。由于外科医师的手和病人皮肤应用防腐剂,无菌障壁(如手术

衣和手套）和抗生素的预防性应用，手术器材也都作过灭菌处理，因此绝大部分病人都不致合并感染。但是尽管取得这些重大进步，感染仍未尽免，有些医院和有些外科医师就比其他医院和其他外科医师发生感染的情况多。但是即使给予同样护理，即以前述原则精心防范，仍会发生感染，这是由于病人本身危险因素的系统性差异（如肥胖，糖尿病），或所用方法已知可使感染风险增加，如手术前一天以干剃法去毛而不是在手术前1小时内以推剪法（clippers）处置。污染创口（如阑尾穿孔）即使采取这些现代预防措施，发生腹内感染的风险也大得多，因为手术前就已暴露在微生物下了。充满微生物的脏器（如结肠）急症手术，感染风险也较大，因为手术时更易发生内容物的逸漏。如为结肠的择期性手术，术前进行抗微生物剂预防和机械清洁法，感染发生率就低得多，因为手术时发生结肠内容物逸漏的风险也较低。让外科医生了解这些感染发生率，不用剃括法去毛，精心挑选的预防性抗菌药物，应用疗程适当，可使手术感染率持续保持在最低限度。

据NNIS统计，手术部位感染的最常见微生物是金葡菌，凝固酶阴性葡萄球菌，肠球菌，革兰阴性杆菌（如大肠杆菌，肠杆菌，肺炎克雷伯菌），念珠菌等（以发生率排序）。

血流感染

血流感染（blood stream infections）可以心血管系统内的原发感染出现，此时它是从血管内导管感染开始的，也可能继发于其他脏器中的局灶性感染（如尿路的大肠杆菌感染）。院内发生的血流感染，约80%都是原发性的，大多由于血管插管感染所致，20%是继发于其他脏器感染。据NNIS统计，近10年来原发性血流感染的最常见病原（按发病率排序）是：凝固酶阴性葡萄球菌，金葡菌，肠球菌，念珠菌，革兰阴性杆菌如肠杆菌等。凝固酶阴性葡萄球菌能引起这样的感染虽很明确，但是同样明显的是，凝固酶阴性葡萄球菌血培养阳性病人中，大部分似为血培养污染所致。近来一项研究指出：血培养此菌阳性的病例中，90%似为血培养污染所致。与此相反，金葡菌和念珠菌毒力较强，发生真性血流感染的概率高得多。

与插管有关的血流感染，一般始于微生物对导管的移生。由于血管插管一般是由病人皮肤插入的，因此移生的微生物大多来自病人皮肤。电镜研究证明：微生物污染导管的情况，实际上插入第1日后，就已普遍存在。有一项研究对心脏手术时中心静脉导管顶端所作培养（即插入后1～2小时内培养）证明：尽管插入前作过严格防腐准备，导管顶端仍会受到污染。但是这样的插管污染不致都会发生有临床意义的感染，也许与机体免疫反应对入侵微生物的作用有关。插管后最初数日发生的明显移生（由管段定量培养获悉）和感染，是由于微生物沿管外表面的移动；反之，插管10日后，超微研究证明管内污染率即渐增多，因此长期插管时的污染大多似来自管腔内。

由于移生和感染微生物大多来自病人皮肤，因此插管前和以后每隔数日应用防腐剂的方法，已被用于减少感染风险。多起随机试验都证明：在减低风险上，葡萄糖酸氯己定（chlorhexidine gluconate）比乙醇和聚维酮碘（povidone-iodine）明显为优。虽然这些试验大多只是从统计学显示减少移生的功效，但也有两份试验证明对导管相关血流感染有明显预防作用。还有些试验，是研究各种敷料的防护作用的。有一项这类试验的荟萃分析发现：棉质纱布加胶布减少导管移生的作用，比透明敷料明显为优。另一研究热点是观察抗菌物质如防腐剂、抗生素浸润，预防导管感染的作用。结果发现：一种以防腐剂氯己定－磺胺嘧啶银浸润的导管，可使移生和血流感染都约减少一半，导管外覆抗生素，预防作用更强。但在现有的一项随机对照试验（RCT）中，预防功效还因抗微生物剂涂覆部位和所用抗微生物剂类型而异。以抗生素涂覆导管，似还会使发生有临床意义的抗生素耐药性的风险增加。这种耐药性虽尚未从研究过的千百例病人中证实，但临床应用可能是涉及千百万病人的大事，因此应用时必须严密观察耐药性的发生，就像对抗生素消化道选择性去污法的证实一样。

其他院内感染

1970年代由CDC主持的全国性院内感染的研究中，只有约6%不属于前述体内4个主要部位，现在已有很大改变，在由医院自行进行的全院性监测中，约25%感染发生在其他部位，包括由艰难梭菌（*Clostridium difficile*）、轮状病毒和沙门菌等微生物所致胃肠感染，水痘、流感和呼吸道合胞病毒（respiratory syncytial virus）等所致病毒感染，以及口腔、食管和阴道的念珠菌感染等。

感染控制方案

1970年代以前,大多数医院都没有正规的感染控制方案。从这以后,才在CDC、美国医院协会(AHA)和保健机构鉴定联合会(JCAHO)的共同推动下,有了这样的规划。主要项目是控制抗生素耐药感染,而在多数医院里,这个问题从20世纪50和60年代就已陷于失控状态。

医院开始实施防范规划的同时,CDC也以"院内感染控制效果研究"(SENIC)为题,进行一项全国性研究。这是有关控制感染的最大规模研究,以全国综合医院概率样本(probability sample)测定院内感染率,评估多元分析(multivariable analysis)中的预测因素。结果发现感染控制规划的工作范围和力度,对感染率有预测作用,最重要的预测因素按其重要性排序依次是监测力度,控制措施力度,感染监控员(ICP)与病床数之比,有经过训练的医院流行病学工作者参与,向外科医师报送SSI率(以影响他们的医疗行为)。最有效的控制方案(即启动上述所有预测因素的方案)比无感染控制方案时院内感染减少达32%。据一家按SENIC标准运行的医院计算,1985年,从感染控制方案的投入中,经费节余可能在200万美元以上,SENIC研究也是在这年发表的。

但在SENIC研究时,美国一般医院并不具备所有这些特征,据SENIC测算,在全国性控制院内感染工作的推动下,也只比没有感染控制方案的医院降低6%。建立感染控制方案的主要是预防和控制抗生素耐药感染,但它不是SENIC研究关注的热点。这可能是由于当时PRSA感染在医卫部门内外的蔓延仍在失控状态,不知道怎样来控制这些感染。

SENIC研究中监测院内感染的重要性,可能与社会上认为必须对梅毒和获得性免疫缺陷综合征(AIDS)进行监测的理由是一样的。根据当前发生的情况,制定具体控制措施,控制暴发性流行事件,减低高发率。当监测手术部位感染的工作最初进入某些医院时,感染率之高,比一些外科医师的估计还要高出3~10倍。

像其他机构一样,医疗保健事业也有它的兴衰起落。最初很多医院坚持全院性监测工作。由于在SENIC数据库的分析中,从延长住院时间和费用增加角度来看,有些感染似比其他感染更为重要,加之院际间的粗略住院率比较,估计也很难如实反映不同地区、不同类型医院中病人基础病变的轻重差异,因此有人主张把监测目标锁定在特定医院的最大问题上。但是这样一来,只以手术部位感染为监测目标的医院,ICU中的暴发性流行事件就可能疏漏多月;同样,只是关注ICU感染的医院,又可能遗漏普通病房里的高感染率。很多医院压缩病人住院时间和医卫人员数量,以缩减开支,由于感染控制计划不能产生经济效益,也常一并压缩了。即使未缩小规模,也常因增加原来不是关注范围的任务而作了相对压缩。举例说,新的职业安全和卫生管理(OSHA)法,要求所有医卫人员都要通过年度培训,以防发生血源性病原体感染,所有医院和科室都要制定控制接触计划,每年进行检查。在保护医卫人员防止院内感染上,OSHA也有类似要求提出。这些工作显然都与控制感染有关,因此一般都被纳入感染控制计划中。但是由于这些指令没有基金支持,因此感染控制计划虽然增加了工作,经费也未增加。美国医院的感染控制计划,经费支持和人员配备都是不足的。近来CDC,JCAHO,AHA及其他有关组织和全国性社团的联合报告得出的结论是:现在医院执行感染控制计划面临的困难,比1970和1980年代推行SENIC时更为困难。联合报告还认为有效执行感染控制工作,每250张病床要配备1名以上ICP(SENIC认为必须达到的比例)。但是联合报告并未受到应有的重视,有些医院据报告还在减少对感染控制工作的支持,要求ICP注意其他对保健有不利影响的情况,如记录失误和病人摔倒等。

医卫人员的院内感染

院内感染既能发生在病人身上,也能累及医卫人员。他们以"不问不说"的方式,对待病人中抗生素耐药病原体移生增多的现状,像MRSA对病人的移生率就比一般群体高,有时则发生这样的感染。医卫人员意外接触流感、麻疹等病毒感染的机会也较多,因为他们接触的社区病人和医院病人中发生这类感染的,不一定都能被识别并作适当隔离防护。

感染人免疫缺陷病毒的职业风险

虽然发生获得性人免疫缺陷病毒(HIV)的风险极低,但也不是零。这个问题最初被证实时,就已引起医卫人员的高度关注。但与中世纪欧洲发生的腺

鼠疫(bubonic plague)流行时的情况不同,当时照料病人的医卫人员半数以上亦死于该病,而在美国500万以上医卫人员中,自AIDS和HIV发现约20年间,已证实的HIV感染还不到100人。也就是说,20年来,美国医卫人员面对的HIV感染风险是每百万人·年不到1例。而且现在的感染风险可能比当时还要低,因为现已发现血液和体液也能传播病毒。因此常规防护中,即包括以工作服和手套等屏障法,防止与一切病人任何类型体液(汗液除外)的接触。

多国病例对照研究证明:针刺后感染风险,可因以下情况而明显增加:如果该针头是用于静脉或动脉穿刺的,如果针头上肉眼有血可见的,如果刺伤很深,如果病人为末期AIDS(即病毒负荷高)等。多元分析还表明:如在接触后采取预防措施,应用齐多夫定(zidovudine),几乎可使感染的相对风险减低80%。这个发现已被广泛用于职业性接触后的预防中,而且不是只用1种而是3种高效抗反转录病毒药物。像有关院内感染的决定一样,也没有RCT可用。每1000名HIV病人中,平均约3次针刺可能使医卫人员发生HIV感染,现在通过预防,风险可能更低。由于这些药物服用1月的长期效果如何还不知道,而接触后预防服药大多都有恶心等不良反应,因此有些医院按本州法律规定,先对疫源病人迅速进行检测,1~2小时内即可确定病人的HIV状态,从而决定是否须予预防。这样就可使大部分受伤工作人员免于不必要的预防处置(哪怕只是短暂预防)。

感染肝炎的职业风险

虽然从20世纪80年代AIDS发现以来,一直是医卫人员关注的焦点,但是研究证明:医卫人员中由乙型肝炎引起的职业性感染和造成的死亡要常见得多。但是由于常规预防和OSHA要求对医卫人员免费接种乙肝疫苗,已使医卫人员中的乙肝感染大为减少。不过也有约10%医卫人员对疫苗不起反应,还有些人则因顾虑可能发生副作用而谢绝接种。研究证明疫苗是安全的,今后随着这方面信息的传播,接受接种的人还会增加。

丙型肝炎是最常见的血源性病毒感染,也是美国实施肝移植的最常见指征,但却尚无疫苗可用。近来一份早期干扰素治疗的开放性试验证明,它比通常的观望期待疗法(只对慢性感染施加治疗)治愈率更高。目前尚无RCT,但也说明须对职业性丙肝感染进行早期测试和治疗。

结核病的职业风险

美国结核病发生率下降已有百年以上,上世纪中期有效抗结核治疗推出以后,下降更为加速,但1985年又开始增加,持续到1992年。流行病学分析提示:有结核病的人移居美国的增多,以及AIDS所致免疫缺陷病人队伍的扩增,可能是结核发现增多的两项主要危险因素。在此期间,培养和分离到的耐药菌株也明显增多。所有这些影响,不但使结核的总体发生率增加,也在纽约、新泽西和迈阿密等地,造成院内的暴发性流行。后者与可能或已确定为结核病者无负压通气室进行隔离和缺乏行政管理措施(如隔离病人须住院隔离的规定)有关。这些突发事件促使CDC和OSHA重申严厉管理的重要性,改善呼吸机检测,每年或半年作一次PPD测试,定期进行结核病培训。但是院内暴发性流行在这些要求发布前就已得到控制,尚未采用HEPA呼吸机及呼吸机性能测试,因此这些措施究竟能起到多大作用,仍未明确。自1992年以来,美国结核病发生率持续走低,报告的院内突发事件也大为减少。

推荐阅读

Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. JAMA, 2003, 289: 2801-2809.

报告多伦多地区所见144例SARS病人的临床特征和短期转归,其中111例是在院内获致感染的;所有SARS病人中,73例(51%)是医卫人员。

Fridkin SK, Hageman J, McDougal LK, et al. Epidemiological and microbiological characterization of infections caused by *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin, United States, 1997-2001. Clin Infect Dis, 2003, 36: 429-439.

美国1997—2001年对万古霉素敏感性减低的金葡菌所致感染的流行病学和微生物学等特征分析证明:药敏减低的MRSA感染病人死亡率,高于对万古霉素仍保持充分敏感的MRSA感染病人。

Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE, et al. SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and enterococcus. Infect Control Hosp Epidemiol, 2003, 24: 362 – 386.

预防金葡菌和肠球菌多重耐药菌株在院内传播,SHEA 要求鉴定传播源头(常为有此菌移生的病人),严防接触传播。

Ostrowsky BE, Trick WE, Sohn AH, et al. Control of vancomycin-resistant enterococcus in health care facilities in a region. N Engl J Med, 2001, 344: 1427 – 1433.

作者等通过对所有医疗机构实施的主动监测性培养,控制一个地区中抗万古霉素肠球菌的传播。

Seto WH, Tsang D, Yung RW, et al. Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome(SARS). Lancet, 2003, 361: 1519 – 1520.

作者等的报告证明严厉防控措施可以有效减低医务人员获致 SARS 的风险。

(王贵才 译;宁敏磊,梁黎 校)

第 300 章

对旅游者的建议

Richard D. Pearson

北美和欧洲每年都有千百万人到发展中国家和地区旅游。现代空运使得最边远的地区也很易到达。大多数旅行者都是外出度假或出差,逗留数周或更短时间,有些长住国外。还有成千上万的美国军人服役于热带及发展中国家和地区,历时不一。

国际旅行涉及的风险,视到访地区、行程长短和旅行者个人健康状况及活动情况而定。到澳大利亚、加拿大、西欧、日本、新西兰和美国旅游,无需特异防范措施。但如拟去发展中地区特别是热带观光,就可能存在严重感染和非感染性风险。

特异性预防措施当视旅游行程和个人需要而定,可分为以下几方面:旅行前健康检查,预防接种,旅游者腹泻的防治,疟疾的预防,行为调整(以减少传染和非传染性疾病的风险)等。有关各地旅游风险和建议事项,可见美国疾病控制和预防中心(CDC)《国际旅行保健信息汇编》(Summary of Health Information for International Travel)及《国际旅行保健信息》(Health Information for International Travel),旅游热线(877-FY1-TRIP)和世界各地有关网址(www.cdc.gov/trave//travel.html)以及其他出版物和几家商务旅游信息系统。

旅行前健康检查

重要的是复习既往病史、现有医疗问题、对抗生素和疫苗成分过敏情况以及从事预防处置前的妊娠情况。对胰岛素依赖性糖尿病、慢性肾衰竭及有其他医疗问题的人,可能要做一些特殊安排。已孕妇女、感染人类免疫缺陷病毒(HIV)及本来免疫功能即有障碍的人,也须给予特殊关注(见后文)。

长期旅游者要注意常规保健事宜。注意纯蛋白衍生物(PPD)接种状态,因为很多发展中国家结核仍有流行。有些国家对长期访问者要作 HIV 测试。应根据旅行者出访性质决定是否须做这些测试。

免疫处理

一般考虑

很多传染病都能以免疫接种方法预防。必须了解旅游者的免疫状态。疫苗可分为三类:一类是无论是否旅游,所有人皆须接种,一类是去热带或发展中国家应接种的(见 CDC 按具体地区提出的特定建议),还有一种是进入一个国家法定要求接种项目(表 300-1)。美国公民返回美国无需另作免疫接种。有些国家要求来访者皆须接种黄热病疫苗,而有些国家则只要求有在黄热病疫区旅行史的人作此接种。要求接种黄热病疫苗的国家,可由 CDC 信息中心查到。现在到任何国家都已无需霍乱免疫接种,但少数地区的地方官员可能仍有此要求。黄热病及其他免疫接种情况,皆应记录在《国际免疫接种证书》(International Certificate of Vaccination)的小册子里,旅行应带此证。

预防接种前,应先了解过敏情况。如有对卵蛋白过敏的历史,应引起重视,因为很多病毒疫苗(如黄热病、腮腺炎、麻疹和流感等疫苗)都是在胚卵或鸡胚细胞培养中制备的。一般说来,任何人只要能吃鸡蛋,就能耐受这些疫苗。但在罕见情况下,可能因对疫苗中硫柳汞、新霉素或其他微量组分过敏而发生反应。

各种疫苗的确切指征、禁忌和可能发生的副作用,可见包装内所附说明,亦可从它处查到。多种疫苗一般都可在不同部位同时接种,不致发生不良反应。但也有例外,即黄热病和霍乱疫苗有相互抑制抗体生成作用,免疫血清球蛋白则能使某些活疫苗灭活,

原书缺页



脑膜炎球菌病(第313章)

拟在穆斯林朝圣期间去沙特阿拉伯麦加,拟在旱季去肯尼亚、坦赞尼亚、布隆迪、尼日利亚和其他南撒哈拉以南地区以及其他有过报告的国家旅游的人,应考虑接种脑膜炎球菌疫苗(A/C/Y/W-135)。这些地区的脑膜炎球菌病主要病原是A型,但是2000和2001年到沙特阿拉伯朝圣者中,很多感染W-135,并带回自己的国家。

脊髓灰质炎(第452章)

无论旅游与否,每个人都应作此免疫。拟去发展中国家旅游者,成人期应再作一次强化,但如拟去中南美则无需此举,因为那里从1991年以来,已未鉴定到野生型脊灰。虽然脊髓灰质炎已在消灭,但近来在海地、多米尼加共和国和菲律宾又有暴发性流行发生。灭活脊灰疫苗已取代口服疫苗,因后者在接种者及其接触者中,有发生疫苗相关性麻痹病的风险。

狂犬病(第454章)

很多地区都有狂犬病。应向旅游者提醒此事,避开狗和其他动物。长期(>30日)旅游者如生活地区有狂犬病威胁,一般都应做接触前免疫。短期旅游如拟与狗类、野生动物或蝙蝠山洞密切接触,也应作此免疫。同时服用氯喹(可能还有甲氟喹〈mefloquine〉),可使皮内注射的狂犬病疫苗免疫效能(immunogenicity)减低。如果这些药物治疗不能停止,疫苗应改由肌肉注射。狂犬病疫苗价格不菲,使其接触前预防受到限制。

任何人无论是否作过接触前免疫,一旦被可能有狂犬病的动物咬伤,都应以清水和清洁剂彻底清洗伤处,并请医生检查。作过接触前预防的,应再加2剂人二倍体疫苗(human diploid cell vaccine);但无需应用狂犬病免疫球蛋白,世界各地此物皆很短缺。但此前未作免疫的,应做足量免疫接种,并加人狂犬病免疫球蛋白。

伤寒(第324章)

卫生条件不佳的欠发达地区,伤寒仍常见。但到城市短期旅游,只要遵守饮食防范原则,受染风险仍较低。美国病例70%以上都是输入的。尽管大多数病例来自墨西哥,但到印度次大陆旅行的受染风险最大。Ty21a伤寒活菌苗口服及Vi荚膜多糖疫苗注射,都能充分耐受,故已基本取代粗制死菌苗,后者常有局部疼痛、红斑和体质性症状等反应。但HIV感染者和正服用抗生素或甲氟喹(可使疫苗灭活)者,不应口服伤寒疫苗。口服免疫每5年应再重复1次,Vi荚膜多糖疫苗每2年应强化1次。

黄热病(第375章)

黄热病流行于非洲和拉美热带,大致在赤道南、北各15度之间的地区。黄热病疫苗是一种减毒活株(17D),只有受权医疗中心备有此物,具体单位可向当地或州卫生部门查询。接种后,每隔10年须再强化一次。感染HIV及其他免疫功能缺损的旅游者,不应给予黄热病疫苗,除非估计黄热病风险已超逾与疫苗相关的脑炎风险。这些人应尽可能避免在疫区旅行。如必须成行,应尽量减少蚊虫叮咬风险,并开具免于预防接种的书面证明。近来在黄热病疫苗接种者中,发现数例多脏器系统衰竭,75岁以上老人似更易发生。目前在免疫建议上虽尚未作何修改,但应注意只对确有必要者做此疫苗接种。

其他疫苗(第16章)

鼠疫疫苗已无供应。长期旅游者特别是儿童,是否须用卡介苗(BCG),尚有争议。目前对阳转者的首选对策是纯蛋白衍生物(PPD)皮试加治疗。斑疹伤寒和蜱传脑炎疫苗美国皆无备品。生物恐怖主义(bioterrorism)的威胁虽仍存在,但对私人旅游者仍无天花和炭疽疫苗供应。很多重要病毒病(包括登革热)和寄生虫(如疟疾)也还没有预防疫苗。

旅游者腹泻

旅游者腹泻(traveler's diarrhea)(第330章)是到不发达地区旅游的北美人士最常遭遇的问题。如未对饮食作适当防范,到不发达地区短期旅游者中发生腹泻的可达40%~60%。

表 300-2

疟疾的化学预防*

到氯喹敏感疟区旅游

磷酸氯喹 300 mg(基质)(盐 500 mg)口服每周 1 次 †

到氯喹耐药疟区旅游

甲氟喹 250 mg 口服每周 1 次 †

或

多西环素 100 mg 每日口服 †

或

阿托伐醌/氯胍(Malarone)成人制剂每日口服 1 片(含阿托伐醌 250 mg/氯胍 100 mg)†

间日疟原虫和卵形疟原虫晚期复发的预防 ‡

磷酸伯氨喹基质 15 mg(盐 26.3 mg)每日口服共 14 日

* 昆虫驱避剂、杀虫剂浸渍蚊帐和正确着装是防疟的重要辅助措施。抗疟药的可能毒性及禁忌证见本书第 392 章,用药前应先复习。氯喹应用甚广,孕妇亦可安全应用,其他预防药则对孕妇禁忌(多西环素及伯氨喹),或安全性尚未肯定(甲氟喹)。没有一种预防方案是确保无虞的,因此旅行期间和回来后,都应警惕疟疾的可能。

† 成人剂量氯喹和甲氟喹应于出发前 1 周开始,多西环素于出发前 1~2 日开始,持续整个旅程和撤离 4 周后。出发前 1~2 日启用阿托伐醌(atovaquone)/氯胍(proguanil),持续至离开疟疾风险区 7 日。

‡ 此方案有个别复发报道。有些专家对长期在间日疟和卵形疟区旅游者最后 2 周嘱用伯氨喹;有些专家不用伯氨喹,而是注意及早发现和治疗间日疟/卵形疟(如果发生的话)。G6PD 缺乏者禁用伯氨喹。

如能遵守"非熟制、煮沸、削皮不吃"或只吃滚烫食品的原则,可使旅游腹泻减少 4 倍。不过即使严守这些原则,腹泻仍可发生。及早自疗,可使病程缩短,病情减轻。告诉旅游者以口服方式补液,溶液中应含葡萄糖和电解质。还应备有和适当服用抗生素,环丙沙星单剂或短程(3 日)服用,已广泛用于未孕健康成人。亚洲有弯曲杆菌(*Campylobacter*)流行,对喹诺酮类常有抗性,阿奇霉素(azithromycin)可能有效。抗肠动药如洛哌丁胺(loperamide)可使分泌性腹泻病程更为缩短,但有血性腹泻、高热及其他结肠炎症候时不可应用。

预防疟疾

疟疾(第 392 章)是到有此病流行的热带地区旅游者面临的重大威胁,接触风险各地差异甚大。在撒哈拉以南非洲,受染概率甚高。所幸在拉美和亚洲大多数城市里,疟疾传播尚不多见。各国感染风险和预防原则见 CDC 网站及《国际旅游保健信息》。

旅游者要尽量减少与按蚊(*Anopheles*)的接触,它是疟疾传媒,好在黄昏、夜间和清晨叮食。旅游者如在这些时候到户外活动,应穿长袖衣服,裸露皮肤应涂以含 30% *N*,*N*-二乙甲苯酰胺(*N*,*N*-diethylmethyltoluamide;DEET)的驱避剂。幼儿须慎用,因可由皮肤吸收而发生惊厥及其他神经副作用。衣服和蚊帐以扑灭司林(permethrin)处理,进一步加强防蚊,作用可持续数周。

即使有了这些措施,仍须进行化学预防(表 300-2)。有关这些药物(和备用药)功效及毒性,本书第 318 章另有更详讨论。

行为调整

防止传染病

性传播疾病
(第 151 章,第 345 章及卷 XXIV)

美国和欧洲旅游者在国外与当地居民发生性关系或与其他游客发生性接触的人数之多是令人吃惊的,因此存在感染 HIV 和其他性传播疾病的风险,这是应该与所有旅游者认真讨论的。洁身自好是防范性病的唯一有效方法。想要从事性活动的,出国前应准备胶乳安全套,国外生产的安全套保护作用不是都很可靠。有些国家现在须有 HIV 测试资料才作长期签证。

节肢动物传播的疾病
(第 375 章~第 377 章及第 391 章)

很多疾病只要采取适当预防措施即可避免。应利用着装、驱虫剂和蚊帐,尽量减少与虫媒的接触。去拉丁美洲旅游的人,注意在有传播克氏锥虫(*Trypanosoma cruzi*)(Chagas 病病原)的猎蝽(reduviid)活动区域,不要在泥砌及砧坯房舍中过夜。

新发传染病

严重急性呼吸综合征(SARS)已对到疫区旅行的人构成明显风险,同时也折射出未来将要发生和再发该传染病的可能影响。以 SARS 来说,目前对其病原冠状病毒(cornavirus)尚无治疗及免疫预防措施,以公卫理由把受染外籍人士驱逐出境的做法,也难实施,因此要劝告旅游者,除非绝对必要,不要去疫区旅

行。有关旅游建议和 SARS 的最新信息以及今后可能发生的传染病动向，CDC 都有翔实资料（www. cdc. gov）。

水土接触（第 391 章）

在钩虫和粪圆线虫（*Strongyloides stercoralis*）流行区，不可赤足行走；有血吸虫的地区，不可在淡水及质地低劣的咸碱水中游泳或洗澡。也不要直接躺在河滩、湖边，因为狗可能在此排便，留下的巴西钩虫（*Ancylostoma braziliense*）可致皮肤幼虫移行症（cutaneous larva migrans）。在有钩端螺旋体病（leptospirosis）的地区，应避免与小河及泥淖接触。

其他重要事项

长期服药问题

要特别关注那些原来就有内科疾病的人，他们应戴上服药警示标志。旅行时应随身带上所需药物，因为行李可能取不到、遗失或被盗。最好把所带药列一清单。还应有一副备用眼镜放在身边。

长期旅行

拟在国外长期停留的人，还会面对一些具体挑战。应就如何适应不同语言、文化和气候问题，进行咨询。出国前应做好常规保健措施方面的准备。最好在出国前后测试 PPD 状态，必要时还须检测 HIV 状态。

时差问题

横穿多个时区旅行的人，此后数日中常会受困于时差（jet lag）。虽然在膳食调节上尚未作过严格评估，但在飞行期间不要饮酒和进食过多，可能会使时差反应减轻。有人认为短效苯氮䓬类有助于对新时区的适应，但能引起意识混浊和定向障碍。

深静脉血栓形成

远程旅行发生深静脉血栓形成（DVT）和肺栓塞的风险增加，前者已被称为“经济舱综合征”（“economy class syndrome”）。保持良好水合状态，适度运动和穿支持性弹力袜，可使风险减低。

晕动病

短期非处方药苯海拉明（diphenhydramine）可使晕动病（motion sickness）减轻。旅途较长或航行时，缓释型东莨菪碱贴剂可能更为合适。

高原病

登高旅游有可能发生急性高原病（acute mountain sickness），特别是迅速登高达 2500 m 以上时。以几天时间逐渐增加高度是习服的最佳方法。无暇习服者，可用乙酰唑胺（acetazolamide）125 ~ 250 mg 每日 2 次，登高前 1 ~ 2 日开始服药，整个登高期间皆应继续服药。但本品为一利尿剂，可致刺痛和感觉异常而影响爬山，对磺胺药过敏者禁忌。如发生高原病，最安全的处置是降低高度。激素及加压囊也有帮助。拟作极度登高的人，动身前都应先向登山专家请教。

毒蛇、蜘蛛和蝎

在热带地区，最好走清洁的路面，避开杂草丛生处灌木丛，注意检查鞋内、碗橱、抽屉后再为投手伸足。徒步旅行必须穿鞋（靴）。

意外和犯罪

汽车和其他意外是旅游者发病和死亡的重要病因。应系安全带，不乘摩托车。旅游者常有虚假的安全感。进入新区及游泳前应了解安全方面的情况，特别是在海洋中游泳，还可能遭遇潮水方面的风险。有关治安和政治动乱方面的信息，可向国务院了解（电话 888-407-4747；www. state. gov/travel/）。

国外患病

出发前，旅游者应检查健康状况，了解生病时如何处置。自限性旅游者腹泻和上呼吸道感染常见，很少须作医疗干预。但如发生高热，仍应就医，因为它可能是疟疾或其他危及生命的热带感染的前奏；血性腹泻或其他严重症状也须就医。寻觅当地良医，可向

美国使领馆或向旅游保险公司咨询。旅游者须注意：用过的针头可能传播HIV及其他病毒。美国旅游诊所和很多教学医院都有热带病方面的专家。

推荐阅读

Centers for Disease Control and Prevention:CDC Health Information for International Travel 2001 - 2002, Atlanta, U. S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2001, http://www.cdc.gov/travel.

美国疾病控制和预防中心(CDC)出版的《CDC国际旅行保健信息》,公卫基金会发售(877 - 252 - 1200,在线 http://bookstore.phf.org).对海外各地保健风险及免疫接种和旅行用药方面皆有丰富资料。此书每年修订一次。

Centers for Disease Control and Prevention. Summary of Health Infomation for International Travel, Atlanta, U. S. Department of Health and Human Services. http://www.cdc.gov/travel/blusheet.htm.

CDC出版的《国际旅游保健信息快讯》,双周刊,通报有黄热病、霍乱和鼠疫报告的国家和地区。

Hill DR, Pearson RD. Health advice for international travel. In Betts RF, chapman SW, Penn RL(eds): Reese and Betts's A Practical Approach to Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: Lippincotl Williams & Wilkins, 2003, pp 835 - 874.

专著:《实用传染病学》中有关国际旅游保健问题的综述。

Keystone JS, Kozarsky PE, Freedman DO. Internet and computer-based resources for travel medicine practioners. Clin Infect Dis, 2001, 32:757 - 765.

复习旅游医学电脑资源及互联网有关网址,指出有些有关旅游医学的议论有相互矛盾处。

Ryan ET, Kain KC. Health advice and immunizations for travelers. N Engl J Med, 2000, 342:1716 - 1725.

为旅游者提供的保健和免疫接种建议。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,朱美珍,梁黎 校)

第 301 章

细菌病绪论

David A. Relman

距今约 30 亿年以前,生命发生约 5 亿年后,单细胞生物在地球出现,特征与现在的细菌相似。它们在厌氧环境下经过约 10 亿年的演化,出现含氧光养菌(oxygenic phototrophic bacteria)如蓝细菌(cyanobacteria)等,以后即在有氧环境下发育。这些和其他主要原核系在约 15 亿年前遭遇现代真核生物的最早祖先。现代形式的人类要到 100 000 年前才会出现,因此各种微生物间形式和功能大相径庭,对真核生物适应和增补的复杂性,都是不足为奇的。举例说,现代立克次体和蓝细菌在原始真核细菌内立足,分别产生今天的线粒体(mitochondria)和叶绿体(chloroplasts)。因此人体实际上是由 10% 人类细胞和 90% 菌细胞构成的! 共生(commensal)、共栖(mutualistic)和内生(endosymbiotic)现象在细菌和真核生物间的广泛存在,充分说明这些关系几乎都是相互依存,并能从中获益的。反之,疾病则是不常见的转归,一般是某种非寻常微生物的刻意运作,或者是由于生物或行为因素,造成宿主免疫功能的缺损。

过去 20 年来,由于对 RNA 和 DNA 序列分子特征的比较分析,发现能在实验条件下传播的细菌不到 1%,我们对细菌的多样性和系统性的认识已有了很大不同。在约 36~40 个主要细菌门类中,很多尚无代表菌株培养到,尽管这些门类中很多都已分布遍及全球,多样性不亚于植物分类(图 301-1)。尽管我们的实验室条件更适于已对人体适应的细菌生长,但是现已清楚获悉,健康人体的共生菌丛中,至少有一半还不能在体外培育。已由人体检出的约 10 个门类细菌,包括 TM7 等,都未培育到它们的成员。人类病原体如麻风分枝杆菌,苍白螺旋体(梅毒螺旋体),惠氏托菲利马菌(*Tropheryma whippelii*)等,抗拒培养的原因,有些已被澄清,这是通过全基因组顺序的破解得来的,还有多种生物合成和能量代谢途径的缺陷,须赖宿主提供这些因素。其他原因可能还有细菌共依性(bacterial codependence)和在宿主体内的聚生(consortia)及"休眠"(dormant)状态。

能致病的细菌(即病原菌或致病菌),只是栖居人体诸多细菌中的很小一部分。这些细菌要能从事复制、持续存在和传播,就要选择一个解剖灶区立足,或对宿主信号传导通路进行处置,这就必然会对宿主造成损害,或者是由于细菌作用机制的直接影响,也可能是由于由此引起的宿主反应。一般说来,细菌毒力(virulence)可以看作以下活动的总和:向宿主附着的能力,对宿主防御机制的影响,繁殖和持续存在足够时间以向新的易感宿主传播等。毒力的分子基础,常能由黏附素(adhesins)、毒素及其他分泌效应分子的编码基因,特化分泌系统和宿主环境条件的调节物等体现出来。毒力基因常与一种可传因素如质粒(plasmid),噬菌体(bacteriophage),转座因子(transposable element)等共同遗传,因此有些克隆群体或菌株可能具有毒力,而有些与此极为近似的菌株却是良性的。毒力的调制性在检测病原体基因组的"致病岛"(pathogenicity islands)或"可塑区"(plasticity zones)序列时,表现明显。随着更多病原体的发现和鉴定,肯定还会有新的毒力基因和非关传统毒力的分子性状被揭示。后者的实例如正常对毒力起阻滞作用的基因的缺失,像志贺菌(*Shigella*)非致病性近亲支中为赖氨酸脱羧酶(lysine decarboxylase)编码的基因遗失,由此产生的尸胺(cadaverine)即能抑制细菌的促炎活力。大部分细菌和所有古生菌(Archaea)中都未发现病原体。现在还不清楚,这是由于它们确无致病能力,还是目前诊断方法上的不足。

以上所述给人类带来的问题是:病原体的多样性问题,它们在自然界的分布,以及还有多少病原体和传染病是迄今尚未发现的。多数医生都有过一些这样的病例:他们看来是感染或微生物所致,但却不能作出微生物学诊断。今后随着新的诊断技术和方法的推出(它们部分是由生物防御推动的),可能还会在临床医学中发现比我们原先估计多得多的传染病。

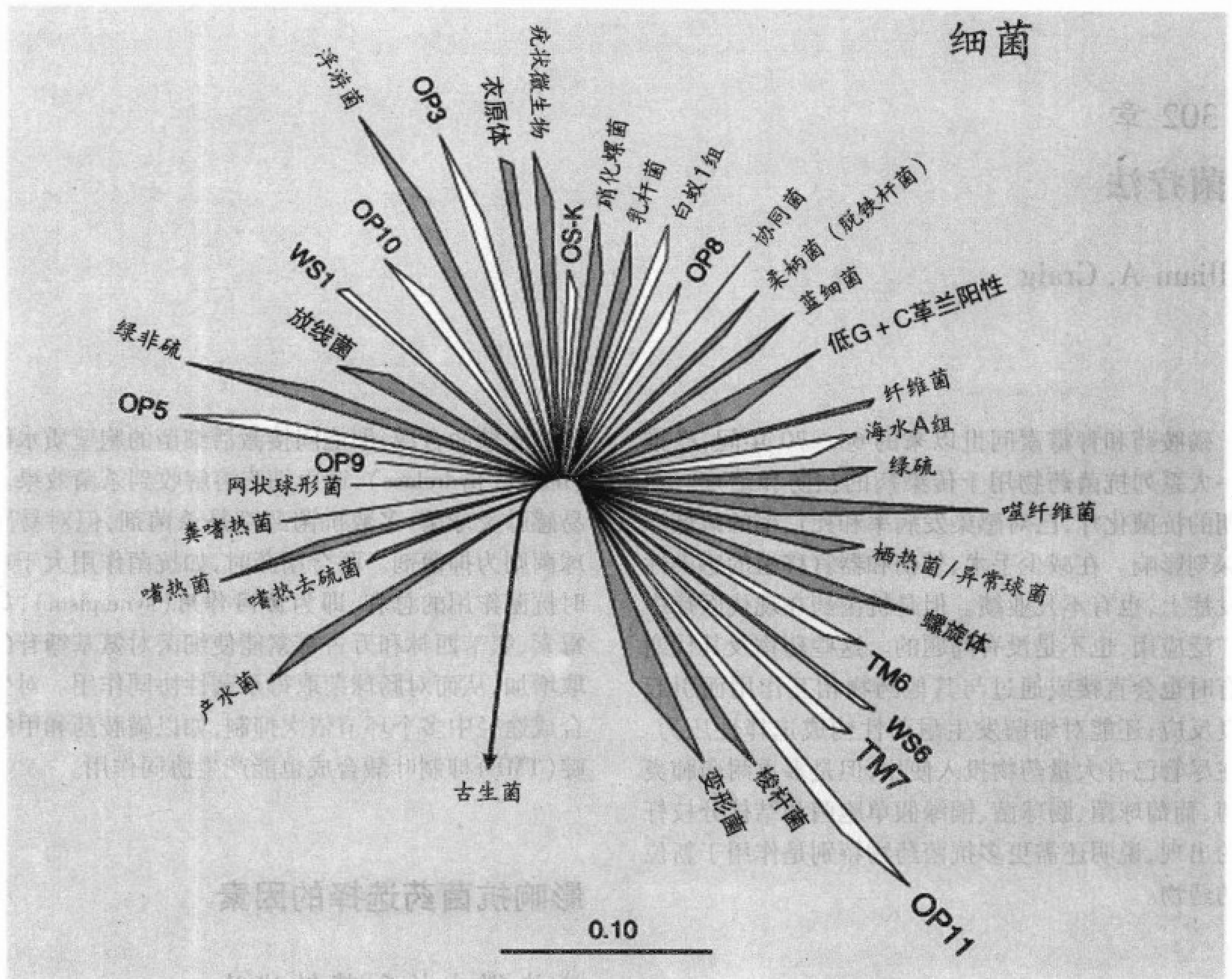


图 301-1 由 16s 核糖体 RNA 序列的对比分析作出的细菌进化树。各支多样性与其扇面宽度为正相关性,至少培养到 1 种成员的以深色表示,尚未培养到的以浅色表示。至少已有 1 种在人体发现的 10 类用较大字体,有病原体的用粗体。如噬纤维菌中包括各种拟杆菌,低 G+C 革兰阳性细菌包括各种链球菌和葡萄球菌,放线菌包括各种分枝杆菌。标条相当于 0.10 核苷酸取代/位点。

推荐阅读

Finlay BB, Falkow S. Common themes in microbial pathogenicity revisted. Microbiol Mol Biol Rev, 1997; 61: 136 – 169.

复习细菌毒力机制和一些细菌病原体共有的致病策略。

Hornef MW, Wick MJ, Rhen M, et al. Bacterial strategies for overcoming host innate and adaptive immune response. Nat Immunol, 2002, 3: 1033 – 1040.

细菌克服宿主天然和调适性免疫反应以达到自身目的的方法,研究这些情况,对我们深入了解宿主免疫系统的正常功能大有启迪。

Hugenholtz P. Exploring prokaryotic diversity in the genomic era. Genome Biol, 2002, 3: REVIEWS0003.

基因组时代原核生物多样性的探讨,强调以培养法认识细菌多样性可能发生偏误。

Relman DA. New technologies, human-microbe interactions, and the search for previously unrecognized pathogens. J Infect Dis, 2002, 186: S254 – S258.

讨论尚未被发现的病原微生物迹象和可能用来探索这些微生物性质的方法。

Young D, Hussell T, Dougan G. Chronic bacterial infections: Living with unwanted guests. Nat Immunol, 2002, 3: 1026 – 1032.

讨论慢性细菌感染的发生机制,认为细菌持续存在在感染发生机制中的作用可能比医生估计的更为重要。

(王贤才 译;宁敏磊,梁黎 校)

第 302 章

抗菌疗法

William A. Craig

磺胺药和青霉素问世以来的 60 ~ 70 年间，已推出一大系列抗菌药物用于传染病的预防和治疗。新时期的抗菌化疗，已对感染发病率和死亡率的减低产生深刻影响。在减少手术、外伤和器官移植的感染性并发症上，也有不凡业绩。但是抗菌药在现代医疗中的广泛应用，也不是没有问题的。这些药物及其代谢物有时也会直接或通过与其他药物相互作用而引起不良反应；还能对细菌发生耐药性构成选择性压力。现在尽管已有大量药物投入使用，但是多重耐药肺炎球菌、葡萄球菌、肠球菌、铜绿假单胞菌和结核分枝杆菌的出现，说明还需更多抗菌药物特别是作用于新位点的药物。

作用机制

抗菌药在临床的成功应用，是由于它在体内毒性作用的选择性，即主要杀死或抑制微生物生长，而不对宿主构成损害。这是因为它攻击的靶物是细菌特有的，或细菌对它的抑制作用比人体细胞更为易感。细菌的肽多糖细胞壁很有特色，很多 β-内酰胺和糖肽类抗生素，就是以此为作用靶而被成功开发出来的。细菌的核糖体比哺乳动物核糖体小，对氨基糖苷、大环内酯、克林霉素和四环素等的亲和性大得多。细菌必须合成二氢叶酸，而哺乳动物细胞则能利用食物形成此物。能把二氢叶酸转化为活性四氢叶酸的细菌二氢叶酸还原酶(dihydrofolate reductase)与甲氧苄啶(trimethoprin)结合的活力，比哺乳类酶高出约 5000 倍。主要抗菌药类的作用部位和机制见表 302-1。

只是抑制细菌生长的抗菌药称为**抑菌剂**(bacteriostatic)，可以 18 ~ 24 小时杀死细菌的则为**杀菌剂**(bactericidal)。有些抗生素的杀菌机制有时不同于对细菌的抑制机制。但对多数细菌来说，青霉素类抑制细胞壁的合成，即能间接激活细菌的胞壁质水解酶(murein hydrolase)，而由细胞溶解收到杀菌效果。对易感肺炎球菌，多数抗菌药都是杀菌剂，但对易感肠球菌则为抑菌剂。联合用药时，如抗菌作用大于单用时抗菌作用的总和，即为**协同作用**(synergism)，如青霉素、氨苄西林和万古霉素能使细菌对氨基糖苷的摄取增加，从而对肠球菌取得杀菌性协同作用。对生物合成途径中多个环节依次抑制，如以磺胺药和甲氧苄啶(TMP)抑制叶酸合成也能产生协同作用。

影响抗菌药选择的因素

感染微生物和药敏试验

有效治疗须由适当培养、培养物革兰染色或临床表现确定病原微生物。由于在培养和药敏试验回报前，常须先行治疗，因此临床医生要对感染部位和轻重以及内在病情和可能感染的细菌，有一基本估计。了解当地各种抗菌药的药敏态势，能帮助医生决定初步治疗是否就要考虑细菌耐药问题，如抗青霉素肺炎链球菌，抗甲氧西林金葡菌(MRSA)等。待培养和药敏试验回报后，可对治疗再作调整。最后给予的抗菌疗法应尽量做到有的放矢。

体外测定抗菌活力的常规方法是测定**最低抑制浓度**(MIC)和**最低杀菌浓度**(MBC)。MIC 的定义是防止细菌在 18 ~24 小时孵育期间发生可见增长的最低浓度。MBC 是指在同样孵育期间杀死细菌 99.9% 所需的最低浓度。MIC 值和定性试验如圆盘扩散法(disc diffusion method)，可将微生物分为敏感、中间和耐药三类。很多实验室是以自动技术常规回报 MIC 值。MBC 测定则只限于必需取得杀菌作用的感染。通常可由某一抗生素杀死的微生物，如不能被该药杀

表 302-1

抗菌药作用机制

药物	作用部位	药效	杀菌	抑菌
β-内酰胺(青霉素类,头孢菌素类,碳青霉烯类,氨曲南)	细胞壁:青霉素结合蛋白(PBP)	抑制肽聚糖交联(转肽)。细胞壁合成障碍	+	偶见(肠球菌)
万古霉素,替考拉宁	细胞壁:五肽肽聚糖前体终末D-丙酰-D-丙氨酸	抑制双糖前体聚合为肽聚糖(转葡萄糖基作用);胞壁合成障碍	+	偶见(肠球菌)
氨基糖苷	蛋白合成:30s核糖体亚单位	抑制肽链延长;造成遗传密码误读;抑制蛋白合成	+	
四环素	蛋白合成:30s核糖体亚单位	抑制转移RNA结合;抑制蛋白合成	偶见	+
氯霉素	蛋白合成:30s核糖体亚单位	阻断氨基酰转移RNA附着;抑制蛋白合成	偶见	+
大环内酯,阿扎硝唑,酮内酯	蛋白合成:50s核糖体亚单位	阻断氨基酸向肽链转移;抑制蛋白合成	偶见	+
克林霉素	蛋白合成:50s核糖体亚单位	阻断氨基酸向肽链转移;抑制蛋白合成	偶见	+
奎奴普丁/达福普丁	蛋白合成:50s核糖体亚单位	阻止肽链挤出,抑制蛋白合成	+	+(奎奴普丁耐药)
利奈唑胺	蛋白合成:50s核糖体亚单位	阻止70s起始复合体形成;抑制蛋白合成	偶见	+
利福平	核酸合成:DNA依赖性RNA聚合酶B亚单位	抑制RNA合成	+	
甲硝唑	核酸合成	损害核酸;抑制DNA合成	+	
喹诺酮类	核酸合成:DNA促旋酶及拓扑异构酶Ⅳ	DNA超螺旋形成障碍;复制后阻止DNA分子解链(脱环)	+	
磺胺药	叶酸合成酶:二氢蝶酸合成酶	竞争性抑制由对氨苯甲酸、蝶酸和谷氨酸合成二氢叶酸	偶见(常与甲氧苄啶合用)	+
甲氧苄啶	叶酸合成:二氢叶酸还原酶	抑制二氢叶酸还原为四氢叶酸	偶见(常与磺胺药合用)	+

死,即被认为耐药,通常以 MBC > MIC 16 倍以上为耐药性。

微生物的耐药性

微生物的耐药性已成为抗菌化疗继续取得成功的主要限制。发生耐药性的机制不一,包括药物靶改变,细胞外膜通透性减低,活性药物从菌细胞外逸(表 302-2)等。由多种机制引起耐药的微生物也在增多。形成耐药机制的基因来自现有 DNA 的突变,或有新 DNA 获得。新基因引起的耐药性,常由质粒(plasmids)通过结合、转位或转化而在微生物中传播。有些耐药基因与转座子(transposons)连锁,而能在质粒和染色体间移动。耐药基因可以一直保持功能,也可因接触抗菌药而被诱导。细菌能具有不同耐药基因,因此有些耐药机制的传播和增加速度都很快。

靶位改变是引起耐药的主要机制,发生机制不一。举例说,分枝杆菌对利福平的耐药性,大多是由于基因突变,致使聚合酶 B 亚单位中的氨基酸发生改变。而葡萄球菌对甲氧西林的耐药性则是由于获得的染色体基因 *mecA*,其编码蛋白(青霉素结合蛋白 2a 或 2′),对青霉素类亲和性极低。此外,靶位的酶修饰也能使药物亲和性减低,50s 核糖体的 23sγRNA 甲基化,即可对大环内酯、克林霉素和链霉杀阳菌素(streptogramine)B 产生耐药性。

细菌耐药的最常见机制之一是药物对酶的灭活。β-内酰胺酶对 β-内酰胺环的裂解,是对青霉素类耐药的主要机制。这些酶的基因可能在染色体,也可能在质粒或转座子。葡萄球菌时酶是向周围环境中分泌的。与此相反,革兰阴性杆菌时 β-内酰胺酶是向细胞膜内外层间的周质间隙(periplasmic space)分泌的。革兰阴性杆菌的常见酶有 TEM-1,TEM-2,SHV-1,PSE-1 等。这些酶可使青霉素类和某些头孢类灭活,但头霉素(cephamycins)如头孢西丁(cefoxitin)和

表 302-2

微生物耐药机制

抗菌剂	耐药机制	代表性微生物
β-内酰胺(青霉素类,头孢菌素类,碳青霉烯类,氨曲南)	靶改变(青霉素结合蛋白)	抗甲氧西林金葡菌(MRSA);抗青霉素肺炎链球菌;屎肠球菌
	通透性减低	肠杆菌;铜绿假单胞菌
	外逸增多	铜绿假单胞菌
	β-内酰胺酶	金葡菌;肠杆菌科(包括 ESBL);流感杆菌;卡他莫拉菌;淋球菌;粪肠球菌
氨基糖苷类	酶灭活(乙酰化,腺苷化,磷酸化)	金葡菌;肠球菌;铜绿假单胞菌;肠球菌
	通透性减低	肠杆菌科;铜绿假单胞菌;肠球菌
	外逸增多	铜绿假单胞菌
	核糖体结合减低	金葡菌;粪肠球菌及分枝杆菌(链霉素)
氯霉素	外逸增多	流感杆菌
	通透性减低	肠杆菌科
	酶灭活(乙酰化)	金葡菌;肺炎球菌;肠球菌;肠杆菌科
大环内酯,克林霉素,酮内酯,奎奴普丁	靶改变(核糖体 RNA 甲基化)	金葡菌;肺炎球菌(酮内酯除外);链球菌;脆弱拟杆菌
	外逸增多(克林霉素及酮内酯除外)	肺炎球菌;链球菌
	通透性减低	肠杆菌科
	酶灭活	大肠杆菌;肺炎克雷伯菌;金葡菌
利奈唑胺	靶改变	肠球菌;金葡菌
喹诺酮类	靶改变(DNA 促旋酶,拓扑异构酶Ⅳ)	肠杆菌科;金葡菌
	通透性减低	肠杆菌科;铜绿假单胞菌
	外逸增多	大肠杆菌;铜绿假单胞菌
四环素类	靶改变(核糖体)	淋球菌;链球菌
	外逸增多	大肠杆菌;肺炎球菌
	通透性减低	肠杆菌科;卡他莫拉菌
	药物灭活	脆弱拟杆菌
利福平	靶改变(聚合酶 B 亚单位)	大肠杆菌;金葡菌
磺胺药,甲氧苄啶	靶改变(二氢蝶酸合成酶或二氢叶酸还原酶)	肠杆菌科;卡他莫拉菌
	对氨苯甲酸生成增多	金葡菌;淋球菌
	通透性减低	铜绿假单胞菌;肠杆菌科
万古霉素	靶改变(肽聚糖前体结合位点)	粪肠球菌;屎肠球菌;金葡菌

头孢替坦(cefotetan)以及第三代头孢菌素除外。不过这些酶由基因突变而产生的饰变酶(ESBL)主要见于克雷伯菌和大肠杆菌,可使第三代头孢菌素破坏。所有这些酶常对所谓β-内酰胺酶抑制剂如克拉维酸(clavulanic scid),舒巴坦(sulbactam),三唑巴坦(tazobactam)等敏感,临床与青霉素类合用,治疗这些微生物所致感染。

其他内酰胺酶,在铜绿假单胞菌(铜绿假单胞菌),肠杆菌,弗氏柠檬酸杆菌,沙雷菌和其他某些革兰阴性杆菌中,也有低水平产生。但这些β内酰胺酶也能诱导高水平,或被稳定抑制,引起对青霉素/β-内酰胺酶抑制剂联合耐药,头孢菌素大多亦为耐药。最初从这些细菌鉴定到的 AmpC β-内酰胺酶,已向肺炎克雷伯菌和大肠杆菌传播。但这些β-内酰胺酶对碳杂青霉烯类(carbapenems)皆无灭活作用。

革兰阴性杆菌细胞外膜通透性减低,是内部耐药的常见机制。外膜通透性来自特异蛋白即**孔蛋白**(porins),通过外膜的特异通道即由孔蛋白构成。碳青霉烯类利用通道跨越外膜,铜绿假单胞菌即因孔蛋白突变而发生耐药性。但是过去被归咎于通透性减低的情况,现在很多已可用流出泵(efflux pumps)来解释。这样的泵已从越来越多的微生物中被发现。外逸已成为北美地区肺炎球菌对大环内酯类耐药的主要机制。

药物动力学考虑

抗菌治疗的目的是为感染部位提供充分浓度而无毒性的药物,协助对感染病原体的清除。了解抗菌药的主要药动学(pharmacokinetics)特征(归纳如表 302-3),

表 302-3

肝肾衰竭时用药剂量、药动学特征和调节方法

药物	系统感染时剂量*	口服制剂	血清高峰浓度(μg/mL)	蛋白结合度(%)	正常血清半衰期(小时)	肝衰竭	肾衰竭	透析对血清水平影响‡
氨基糖苷类								
阿米卡星	5 mg/kg,q8h 或 15 mg/kg,q24h	—	35	0	2~3	否	重	是(H,P)
庆大霉素	1.7 mg/kg,q8h 或 5mg/kg,q24h	—	7	0	2~3	否	重	是(H,P)
奈替米星	1.7 mg/kg,q8h 或 5 mg/kg,q24h	—	7	0	2~3	否	重	是(H,P)
妥布霉素	1.7 mg/kg,q8h 或 5 mg/kg,q24h	—	7	0	2~3	否	重	是(H,P)
抗结核药								
乙胺丁醇	15 mg/kg,q24h(PO)	是	2	10	1.5	否	重	是(H,P)
异烟肼	5 mg/kg 或 300 mg/q24h(PO)	是	4.5	10	3	是	重	是(H,P)
吡嗪酰胺	10 mg/kg,q8h(PO)	是	39	—	10	是	是	是(H)
利福平	10 mg/kg 或 800 mg/q24h(PO)	是	7	70	3	是	轻	否(H)
碳青霉烯类								
厄他培南	15 mg/kg,q24h	—	115	95	4~5	未详	是	是(H)
亚胺培南	2.5 mg/kg,q6h	—	40	15	1	否	勿用	是(H)
美罗培南	15 mg/kg,q8h	—	50	<10	1	否	是	是(H)
第一代头孢菌素								
头孢羟氨苄	1000 mg/q12h(PO)	是	16	20	1.5	否	是	是(H)
头孢唑林	15 mg/kg,q8h	—	180	80	2	否	重	是(H),否(P)
头孢氨苄	500 mg/q6h	是	18	15	1	否	是	是(H,P)
头孢拉定	30 mg/kg,q6h	是†	140	10	1.3	否	是	是(H,P)
第二代头孢菌素								
头孢克洛	500 mg/q8h(PO)	是†	10	25	0.8	否	是	是(H)
头孢托仑新戊酯	400 mg/q12h(PO)	是	4	88	1.6	否	是	是(H)
头孢替坦	30 mg/kg,q12h	—	230	85	3~4	否	重	是(H)
头孢西丁	30 mg/kg,q6h	—	220	70	0.8	否	是	是(H),否(P)
头孢丙烯	500 mg/q12h(PO)	是	10	35	1.4	否	是	是(H)
头孢呋辛	15~20 mg/kg,q8h	—	100	50	1.5	否	是	是(H,P)
头孢呋辛酯	500 mg/q12h(PO)	是	9	50	1.5	否	是	是(H,P)
氯碳头孢	400 mg/q12h(PO)	是†	14	25	1.2	否	是	是(H)
第三代头孢菌素								
头孢地尼	300 mg/q12h(PO)	是	2	65	1.7	未详	轻	是(H)
头孢吡肟	30 mg/kg,q12h	—	193	20	2	否	是	是(H,P)
头孢克肟	500 mg/kg,q24h(PO)	是	3~5	67	3	否	是	否(H,P)
头孢噻肟	30 mg/kg,q6~8h	—	200	50	1.5	轻	轻	是(H),否(P)
头孢噻肟丙脂	200~400 mg/q12h(PO)	是	3	25	2.5	否	是	是(H)
头孢他啶	30 mg/kg,q8h	—	160	60	2	否	重	是(H,P)
头孢布烯	400 mg/q24h(PO)	是	15	65	2.5	未详	是	是(H)
头孢唑肟	30 mg/kg,q6~8h	—	130	30	1.3	否	重	是(H),否(P)
头孢曲松	30 mg/kg,q12~24h	—	250	90	8	否	否	否(H)
青霉素类								
阿莫西林	500 mg/q8h(PO)	是	10	20	1	否	是	是(H),否(P)
氨苄西林	30 mg/kg,q6h	是†	200	20	1	否	是	是(H),否(P)

表 302-3

肝肾衰竭时用药剂量、药动学特征和调节方法(续)

药物	系统感染时剂量[*]	口服制剂	血清高峰浓度(μg/mL)	蛋白结合度(%)	正常血清半衰期(小时)	肝衰竭	肾衰竭	透析对血清水平影响[‡]
羧苄青霉素	500 mg/q6h(PO)	是	6	50	1	轻	重	是(H,P)
氯唑西林	500 mg/q6h(PO)	是[†]	9	95	0.5	否	否	否(H,P)
双氯西林	500 mg/q6h	是[†]	18	97	0.5	否	否	否(H,P)
美洛西林	50 mg/kg,q6h	—	260	50	1	是	轻	是(H),否(P)
萘夫西林	30 mg/kg,q4~6h	—	160	90	0.5	是	否	否(H,P)
苯唑西林	30 mg/kg,q4~6h	—	200	90	0.5	是	否	是(H,P)
青霉素 G	300~400 万单位 q4~6h	是[*]	60	60	0.5	否	是	是(H),否(P)
青霉素 V	500 mg/q6h(PO)	是	5	80	1	否	是	是(H),否(P)
哌拉西林	40 mg/kg,q4~6h	—	240	50	1	轻	轻	是(H)
替卡西林	40 mg/kg,q4~6h	—	220	50	1	轻	重	是(H,P)
喹诺酮类								
环丙沙星	500~750 mg/q12h(PO)	是[†]	2~3	30	4	否	轻	否(H,P)
加替沙星	400 mg/q24h(PO)	是	4~5	20	7	否	轻	
左氧氟沙星	500~750 mg/q24h(PO)	是	6~9	25	7	否	是	
莫昔沙星	400 mg/q24h(PO)	是	4~5	50	10	否~轻	否	未详
四环素								
多西环素	100 mg/q12~24h(PO)	是	1.5~2.1	93	15~20	勿用	否	否(H,P)
米诺环素	100 mg/q12~24h(PO)	是	2.2	75	15	否	勿用	否(H,P)
四环素	500 mg/q6h(PO)	是[†]	4	50	7	勿用	勿用	否(H,P)
磺胺药								
磺胺嘧啶	15 mg/kg,q6h	是	30	50	3	勿用	勿用	未详
磺胺甲恶唑	12 mg/kg,q8h(IV)	是	100	50	9	勿用	重	是(H),否(P)
甲氧苄啶(加磺胺甲恶唑)	2.3 mg/kg,q8~12h(IV)	是	3~9	60	10	否	勿用	是(H),否(P)
大环内酯-林可酰胺-酮内酯类								
阿奇霉素	250 mg/q24h(PO)	是[†]	0.4	25	12~50	未详	未详	未详
克拉霉素	500 mg/q12h(PO)	是	2~3	70	7	否	轻	是(H),否(P)
克林霉素	8.5 mg/kg,q6h	是	15	90	2.5	轻	否	否(P)
红霉素	500 mg/q6h(PO)	是[†]	1.8	70	2	轻	否	否(P)
泰利霉素	800 mg/q24h(PO)	是	2	65	10	否	否	未详
其他抗菌药								
氨曲南	30 mg/kg,q8h	—	250	60	2.0	否	重	是(H,P)
氯霉素	7~15 mg/kg,q6h	是	8~14	60	1.5	轻	否	是(H),否(P)
利奈唑胺	8.5 mg/kg,q12h	是	18	30	5	否~轻	否	是(H)
甲硝唑	7 mg/kg,q6h	是	25	20	8	是	否	是(H),否(P)
呋喃妥因	100 mg/q6h(PO)	是	无	60	0.3	否	勿用	是(H)
奎奴普丁/达福普丁(30:70)	7.5 mg/kg,q8~12h	—	3.2/8[‖]	90/30	3/1[‖]	轻	否	否(P)
大观霉素	300 mg/kg,q24h	—	100	0	2	否	勿用	未详
万古霉素	15 mg/kg,q12h	是[§]	35	10	6	否	重	否(H,P)

[*] 肾功能正常病人每公斤体重毫克数间隔时间及口服毫克数;除标明(PO)外皆为注射量。

[†] 进食时服用吸收大为减少或推迟。

[‡] H = 血透析;P = 腹膜透析。

[‖] 包括母药及活性代谢物。

[§] 万古霉素口服不吸收;只用于腔内治疗。

是正确用药所必需的。抗菌药能迅速通过毛细管上的孔隙,进入体内大多数组织。也就是说,血清中治疗性药物浓度,一般是由细胞外感染部位取得的。抗菌药甚至也能进入脓肿,但由于其他一些因素如细菌

生长慢、pH低等影响,仍须手术引流,才能收到最大效益。人造关节和其他异物形成的生物膜环境,也能使微生物逃避很多抗菌药的作用。主要由肾排出的药物,可以利用尿中的高浓度,治疗尿路感染。但肾功能障碍时,尿中呋喃妥因(nitrofurantoin)浓度低,不能起到有效治疗作用。由胆汁排出的药物,能提高对胆道感染的疗效,但在胆道梗阻的情况下,胆汁中抗菌药物浓度即大为减低。药物进入呼吸道分泌物如衬托上皮的液体,就不是由血清浓度所能迅速推定的,可能是肺炎抗菌治疗时决定病人转归的重要因素。

细胞内和由无孔毛细血管供应的组织中(如中枢神经系统和眼玻璃体液)抗菌药浓度,更多是依赖药物的脂溶性,比血清药动学影响更大。举例说,利福平,大环内酯类,喹诺酮类等,细胞内浓度和对胞内病原体如分枝杆菌、嗜肺军团菌(*Legionella pneumophila*)的作用皆高。甲硝唑、利福平和氯霉素都是脂溶性药物,在脑膜无炎症的情况下,也能充分进入脑脊液(CSF)。炎症可使很多β-内酰胺抗生素进入CSF增多,还使这些药物通过脉络丛泵由CSF的外出减少。氨基糖苷类和第一代头孢菌素则是另一类的代表,它们向CSF透入不足或为边缘性,即使在脑膜炎症时也是如此。

严重感染和需大剂量用药如心内膜炎和脑膜炎时,注射用药更为可取。有些抗菌药,口服生物利用率(bioavailability)高,中度感染时以此代替注射疗法,亦属可行。如喹诺酮类口服治疗骨髓炎,亦可收效。肾功能障碍时,抗菌药剂量和用药次数可能都要减少,主要以其原型由尿排出的药物,都要按肾功能下降程度,相应下调剂量。主要由肝代谢或由胆汁排出的药物,肝功能障碍时也须相应调整。不同抗菌药的常用量和肝、肾功能障碍时所需对剂量的调整,见表302-3。

药效学考虑

药效学(pharmacodynamics)是指药物浓度与抗菌活力时间过程之间的关系而言,MIC和MBC虽是反映抗生素效力的良好指标,但在反映抗菌活力的时间过程上,信息量很少。有些参数如浓度增高和持续效应(如后抗生效应)对杀菌速度的影响,比抗菌活力时间过程的预测性要好得多。就氨基糖苷和喹诺酮类而言,杀菌作用与浓度相关。药物浓度愈高,杀菌作用发挥更快也更广泛。因此由浓度对时间曲线下面积(即曲线下面积〈AUC〉)反映的血清高峰水平和药量,是预测喹诺酮和氨基糖苷类作用的重要指标。氨基糖苷类高峰/MIC须达8~10,才能取得高效反应。因此这些药物的用药方案是每日1次,这样用药,也能使肾脏毒性的发生频度和速度减低。

另一方面,β-内酰胺类抗生素的杀菌作用较慢,与药物浓度的相关性甚微。对它们来说,药物浓度超过MIC的时间过程就是预测药效的重要指标。急性中耳炎、急性上颌窦炎和肺炎球菌性肺炎时,血清浓度须在给药间隔的40%~50%时间段里超过MIC,才能高效清除细菌。

持续效应如后抗生作用(postantibiotic effect)在决定用药频度上可能有重要意义。所谓后抗生作用是指接触抗生素后,药物浓度已降至MIC以下时,对细菌生长保持的抑制作用。像氨基糖苷类抗菌药,对革兰阴性杆菌就能产生长时后抗生效应。这也是可以较大剂量,每日用药1次的另一理由。但是β-内酰胺类抗生素不同,它们对多数细菌的后抗生作用很短或无。因此这些药物的用药频度,主要决定于药物的消除半衰期(elimination half-life)。举例说,头孢曲松(ceftriaxone)的半衰期约8小时,一般每日用药1次,而青霉素的半衰期大多是30~60分钟,因此每4~6小时用药1次。β-内酰胺类持续静脉输注,特别是那些半衰期短的药物,即使每日给药总量较低,也能使血清浓度保持在MIC水平以上。

抗菌药与血清蛋白结合,对药动学也能产生重要影响。首先,与蛋白结合可使药物的抗菌活力减低,因为在任何时点,有抗菌作用的都只限于药物的游离成分。所以在活体内决定抗菌活力的重要因素都是就游离药物而言的,即游离高峰浓度,游离药物AUC,以及游离药物超过MIC的时间。蛋白结合还能影响一些抗菌药物的消除。举例说,头孢曲松和厄他培南(ertapenem)与蛋白的高度结合,可使肾脏对这些药物的滤过放慢,从而使其消除半衰期明显延长。由于半衰期长,所以头孢曲松和厄他培南对多数肺炎球菌,包括很多青霉素耐药菌株,每日用药1次,即可使血清游离药物浓度保持在MIC以上。

病人的相关考虑

抗生素选择也须考虑病人特征和感染部位。近来接触过抗生素,像在重症监护室(ICU)、婴儿室和日托中心接触过抗生素一样,都会使耐药风险增加。四环素类已不对儿童使用,因其与牙和骨结合及变色。现在喹诺酮类也不用于儿童,因可能伤及软骨。

这两类药物还能由乳液排出，故可给新生儿和婴儿带来风险。孕妇所用抗菌药，大多都能跨越胎盘，接触胎儿。有些药物如甲氧苄啶（TMP）和利福平，孕妇皆不宜用，因为在动物中已发现有致畸作用。可为孕妇推荐的抗菌药是β-内酰胺类（包括青霉素/β-内酰胺酶抑制剂的联合应用）和红霉素。但孕妇应用克林霉素、氨基糖苷类和万古霉素的安全资料尚嫌不足。

对很多部位的感染来说，抑菌性抗生素作用并不亚于杀菌剂，因为宿主本身的防御机制（中性粒细胞，巨噬细胞，抗体等）是能使感染的病原体就歼和清除的。但是对心内膜炎、脑膜炎和骨髓炎来说，由于感染发生在宿主防御功能不足的区域，就需杀菌药才能使这些感染得到有效治疗。中性粒细胞缺乏和中性粒细胞功能明显缺陷的病人，也须以杀菌药治疗。

抗菌药的联合应用

联合用药的主要依据是提高杀菌作用。前已提及，青真菌治疗时加一种氨基糖苷药物，对大多数肠球菌的杀菌作用都能提高。这样联合用药治疗肠球菌性心内膜炎，也比青霉素单药治疗时收效更好。抗菌药联合应用，还可用于混合感染、病原不明性感染时增加治疗覆盖，还能防止对耐药微生物的选择作用。结核病就是通过联合用药成功防止耐药菌株出现的典型。在防止革兰阴性杆菌（如铜绿假单胞菌）发生耐药性上，联合用药也已取得不同程度的成功。在联合应用抗菌药上，主要令人关注的是费用增加和发生副作用的风险增加。此外，抑菌药和杀菌药联合应用，还能产生拮抗作用，如青霉素加四环素治疗肺炎球菌性脑膜炎就有这种现象见到。

抗菌药各论

表 302-4 是为不同细菌所致感染推荐的首选药物及某些备择药物。表 302-5 是常见病原体特异抗菌药物的更详资料。

表 302-4

某些细菌的首选抗菌药

感染细菌	首选药物*	备择药物†
革兰阳性球菌		
金葡菌/凝固酶阴性葡萄球菌		
不产青霉素酶	青霉素 G 或 V	头孢菌素§，万古霉素，克林霉素，红霉素
产青霉素酶	萘夫西林，苯唑西林	头孢菌素§，万古霉素，克林霉素，碳青霉烯类，青霉素 + β-内酰胺酶抑制剂
抗甲氧西林‡	万古霉素	TMP-SMZ，米诺西林，达托霉素（试用药），利萘唑胺
β-溶血性链球菌（A，B，C，G 组）	青霉素 G 或 V	头孢菌素§，红霉素，克林霉素，万古霉素
草绿色链球菌，牛链球菌	青霉素 G	头孢菌素，万古霉素，红霉素
肠球菌‡		
无并发症 UTI	氨苄西林，阿莫西林	呋喃妥因，喹诺酮‖
中度创口感染	氨苄西林	青霉素 G，万古霉素
严重感染：心内膜炎或脑膜炎	氨苄西林加庆大霉素或链霉素	万古霉素加庆大霉素或链霉素（测试氨基糖苷高度耐药性）
肺炎链球菌		
肺炎，上呼吸道感染	青霉素 G，阿莫西林	头孢菌素，大环内酯，克林霉素，喹诺酮类**，万古霉素
脑膜炎	头孢曲松，头孢噻肟	头孢曲松 + 万古霉素 ± 利福平，万古霉素 + 利福平，青霉素（MIC <0.1 μg/mL 时）
革兰阴性球菌		
淋球菌	头孢曲松，头孢克肟	第二或其他第三代头孢菌素††，喹诺酮类，大观霉素，TMP-SMZ，阿奇霉素
脑膜炎球菌	青霉素 G	第三代头孢菌素††，氯霉素，磺胺药（如敏感）
卡他莫拉菌	TMP-SMZ	阿莫西林/克拉维酸，第三代头孢菌素††，头孢呋辛，克拉霉素

表 302-4

某些细菌的首选抗菌药(续)

感染细菌	首选药物*	备择药物†
革兰阳性杆菌		
炭疽杆菌(炭疽)	环丙沙星,多西环素	克林霉素,青霉素 G
白喉杆菌	红霉素	克林霉素,青霉素 G
棒状杆菌类	万古霉素	青霉素 G + 庆大霉素
单核细胞增多李斯特菌	氨苄西林或青霉素 G ± 庆大霉素	TMP-SMZ,万古霉素,多西环素
产气荚膜梭菌	青霉素 G	甲硝唑,多西环素,氯霉素,亚胺培南
艰难梭菌	甲硝唑	万古霉素(只口服),杆菌肽
革兰阴性杆菌		
不动杆菌属	亚胺培南 ± 庆大霉素	脲基青霉素,氨基糖苷
百日咳杆菌(百日咳)	红霉素	TMP-SMZ,氨苄西林
布鲁菌属(布鲁菌病)	多西环素 + 庆大霉素或链霉素	利福平 + 多西环素或喹诺酮,庆大霉素 + TMP-SMZ
胎儿弯曲菌空肠亚种	红霉素,喹诺酮‖	四环素
肠杆菌属	碳青霉烯††,头孢匹林	喹诺酮‖,第三代头孢菌素††,氨基糖苷,TMP-SMZ
啮蚀艾肯菌	青霉素 G,氨苄西林	TMP-SMZ,四环素,头孢西丁,第三代头孢菌素
大肠杆菌		
无并发症 UTI	TMP-SMZ	喹诺酮,氨苄西林,头孢菌素,TMP,四环素
系统性感染	第三代头孢菌素	氨基糖苷,青霉素/β-内酰胺酶抑制菌,氨曲南,TMP-SMZ
幽门螺杆菌	奥美拉唑 + 阿莫西林 + 克拉霉素	次柳酸铋 + 甲硝唑 + 四环素或阿莫西林;次柳酸铋 + 四环素 + 克拉霉素
土拉热弗兰西斯菌(土拉热)	链霉素,庆大霉素	多西环素,环丙沙星,氯霉素
流感杆菌		
脑膜炎,菌血症	头孢曲松,头孢噻肟	美洛培南,氨苄西林(如β-内酰胺酶阴性)
其他感染	氨苄西林/舒巴坦,阿莫西林/克拉维酸	TMP/SMZ,头孢呋辛,喹诺酮,第三代头孢菌素††
杜氏嗜血杆菌(软下疳)	头孢曲松	阿奇霉素,红霉素,阿莫西林/克拉维酸,环丙沙星
肺炎/催产克雷伯菌	第三代头孢菌素††	喹诺酮,青霉素/β-内酰胺酶抑制剂;碳青霉烯类
嗜肺军团菌	红霉素 ± 利福平	喹诺酮‖ ± 利福平
星形诺卡菌	磺胺药(大剂量)	TMP-SMZ,米诺西林,碳青霉烯类
多杀巴斯德菌	青霉素 G	四环素,阿莫西林/克拉维酸,第三代头孢菌素††
奇异变形杆菌	氨苄西林	头孢菌素†,TMP-SMZ,喹诺酮‖
变形杆菌(吲哚阳性)	第三代头孢菌素	亚胺培南,氨基糖苷,TMP-SMZ,喹诺酮‖
沙门菌属	喹诺酮,头孢曲松	氯霉素,TMP-SMZ
黏质沙雷菌	第三代头孢菌素	碳青霉烯类,喹诺酮‖,氨曲南,氨基糖苷
志贺菌属	喹诺酮‖	TMP-SMZ,阿奇霉素
嗜麦芽寡嗜单胞菌	TMP-SMZ	替卡西林/克拉维酸,头孢他啶,多西环素
铜绿假单胞菌		
尿路感染	喹诺酮‖,脲基青霉素	氨基糖苷††,头孢他啶,碳青霉烯类,氨曲南
肺炎,菌血症	头孢他啶,头孢吡肟或脲基青霉素 + 氨基糖苷††	亚胺培南,美洛培南或氨曲南 + 氨基糖苷††,抗假单胞菌β-内酰胺 + 环丙沙星或左氧氟沙星
创伤弧菌	多西环素 + 头孢他啶	头孢噻肟,喹诺酮
鼠疫耶尔森菌(鼠疫)	链霉素,庆大霉素	多西环素,氯霉素
革兰阴性厌氧菌		
脆弱拟杆菌类	甲硝唑	克林霉素,头孢西丁,头孢替坦,碳青霉烯类,青霉素/β-内酰胺酶抑制剂

* 剂量和用药途径,视感染轻重和部位及宿主情况(脏器功能失常,免疫功能等)而定。
† 备择药未全列入;须由体外药敏试验证实。
‡ 须作药敏试验;耐药菌株已在增多。
§ 第一代头孢菌素更可取(头孢噻吩,头孢匹林,头孢拉定,头孢唑林等)。
‖ 环丙沙星,加替沙星,左氧氟沙星(尿路感染时诺氟沙星)。
** 抗青霉素肺炎链球菌对加替沙星、左氧氟沙星、莫昔沙星敏感。
†† 可用头孢菌素有头孢曲松,头孢噻肟,头孢唑肟等。
‡‡ 可用氨基糖苷有庆大霉素,妥布霉素,奈替米星,阿米卡星等。

表 302-5

主要抗菌药对某

	链球菌	肺炎链球菌	•••肠球菌	金葡菌(MS)	金葡菌(MR)	凝固酶阴性葡萄球菌	单核细胞增多李斯特菌	淋球菌	脑膜炎球菌	卡他莫拉菌	流感杆菌	大肠杆菌	肠杆菌	克雷伯菌	奇异变形杆菌
青霉素 G	+	+	+	0	0	0	+	±	+	0	0	0	0	0	±
苯唑西林[*]	+	±	0	+	0	±	0	0	0	0	0	0	0	0	0
氨苄西林[†]	+	+	+	0	0	0	+	±	+	0	±	±	0	0	+
氨苄西林-舒巴坦[†]	+	+	+	+	0	±	+	+	+	+	+	+	±	+	+
替卡西林	+	±	+	0	0	0	+	+	+	0	±	±	±	0	+
替卡西林-克拉维酸	+	±	+	+	0	±	+	+	+	+	+	+	±	+	+
哌拉西林	+	+	+	0	0	±	+	+	+	0	±	+	±	+	+
哌拉西林-三唑巴坦	+	+	+	+	0	±	+	+	+	+	+	+	±	+	+
头孢唑林[‡]	+	±	0	+	0	±	0	±	0	+	0	+	0	+	+
头孢替坦[§]	+	±	0	±	0	±	0	+	+	+	+	+	±	+	+
头孢呋辛	+	+	0	+	0	±	0	+	+	+	+	+	±	+	+
头孢曲松	+	+	0	+	0	±	0	+	+	+	+	+	±	+	+
头孢他啶	+	±	0	±	0	±	0	+	+	+	+	+	±	+	+
头孢吡肟	+	+	0	+	0	±	0	+	+	+	+	+	+	+	+
头孢氨苄[§]	+	±	0	+	0	±	0	0	0	±	±	+	0	+	+
头孢克肟	+	±	0	0	0	0	0	+	+	+	+	+	0	+	+
头孢泊肟丙酯	+	+	0	+	0	±	0	+	+	+	+	+	0	+	+
亚胺培南[‖]	+	+	±	+	0	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+
氨曲南	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+	+	±	+	+
万古霉素	+	+	+	+	+	+	+	0	0	ND	ND	0	0	0	0
利奈唑胺	+	+	+	+	+	+	+	ND	ND	+	+	0	0	0	0
庆大霉素[**]	C/S	0	C/S	C/S	±	C/S	C/S	0	0	+	+	+	+	+	+
环丙沙星	±	±	±	±	0	±	±	+	+	+	+	+	+	+	+
左氧氟沙星[††]	+	+	±	+	0	±	±	+	+	+	+	+	+	+	+
克林霉素	+	+	0	+	0	±	0	0	0	0	0	0	0	0	0
克拉霉素[‡‡]	+	+	0	±	0	±	ND	+	+	+	+	0	0	0	0
红霉素	+	+	0	±	0	±	±	±	+	+	±	0	0	0	0
多西环素[§§]	±	±	0	±	0	0	±	0	+	+	+	±	0	0	0
甲硝唑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TMP-SMZ	+	+	0	+	±	±	+	±	±	+	+	+	±	+	+
氯霉素	+	+	0	±	0	0	±	+	+	+	+	+	0	±	+
利福平	+	C/S	±	C/S	C/S	C/S	C/S	+	+	+	+	0	0	0	0

0 = 普遍或多为耐药；+ = 常敏感；± = 敏感度不一；C/S = 联合应用或用于手术；ND = 资料不足或暂缺。

a 抗菌活力是根据体外药敏试验和临床效验（如有）评估的，对革兰阴性需氧杆菌的作用，各家报道差异很大。

b 对青霉素完全耐药的正在增多；对第一和第二代头孢菌素耐药的与对青霉素耐药情况平行。

c 很多院内感染的菌株都对甲氧西林耐药。

[#] 有些脆弱拟杆菌（多形拟杆菌，吉氏拟杆菌，卵形拟杆菌，寻常拟杆菌等）的耐药性更大。

[*] 甲氧西林，奈夫西林，氯唑西林，双氯西林等有类似活力。

[†] 对阿莫西林和阿莫西林/克拉维酸有类似活力。

[‡] 其他第一代头孢菌素有类似活力。

些微生物的作用

沙门菌	沙雷菌	志贺菌	不动杆菌	铜绿假单胞菌	嗜麦芽寡嗜单胞菌	多杀巴斯德菌	军团菌	衣原体	肺炎支原体	立克次体	[§]脆弱拟杆菌类	梭菌类	普留沃菌	放线菌
0	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	+	+	+
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
+	0	±	0	0	0	+	0	0	0	0	0	+	+	+
+	0	±	0	0	0	+	0	0	0	0	+	+	+	+
+	+	+	+	+	0	+	0	0	0	0	0	+	+	+
+	+	+	+	+	±	+	0	0	0	0	+	+	+	+
+	±	+	+	+	±	+	0	0	0	0	+	+	+	+
+	±	+	+	+	±	+	0	0	0	0	+	+	+	+
0	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	±	+
+	+	+	0	0	0	+	0	0	0	0	±	+	+	+
+	0	+	0	0	0	+	0	0	0	0	0	+	+	+
+	+	+	±	0	0	+	0	0	0	0	0	+	+	+
+	+	+	±	+	±	+	0	0	0	0	0	+	+	+
+	+	+	±	+	0	ND	0	0	0	0	0	ND	ND	ND
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	ND	+	+
+	0	+	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	+	ND
+	0	+	0	0	0	ND	0	0	0	0	0	ND	ND	ND
+	+	+	+	+	0	+	ND	0	0	0	+	+	+	+
+	+	+	0	+	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0	±
0	0	0	0	0	0	ND	ND	ND	+	ND	0	+	+	ND
0	+	ND	±	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
+	+	+	±	±	0	+	+	+	+	+	0	0	0	ND
+	+	+	±	±	0	+	+	+	+	ND	0	0	0	ND
0	0	0	0	0	0	0	0	ND	0	0	+	+	+	+
0	0	0	0	0	0	ND	+	+	+	ND	0	+	+	+
0	0	0	0	0	0	0	+	+	+	±	0	+	+	+
0	0	0	0	0	0	+	+	+	+	+	0	±	+	±
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+	0
+	+	+	0	0	+	±	0 +	0 +	0	0	ND	ND	ND	ND
+	0	0	0	0	+	+	ND	+	+	+	+	+	+	+
ND	0	ND	0	0	ND	ND	C/S	+	ND	±	+	+	+	ND

[§] 头孢西丁和头孢美唑有类似活力。

[†] 其他碳杂培南有类似活力，但厄他培南对铜绿假单胞菌无作用。

[**] 妥布霉素，奈替米星对革兰阴性杆菌有类似活力，革兰阴性菌对阿米卡星耐药的较少。

[††] 加替沙星和莫昔沙星有类似活力。

[‡‡] 阿奇霉素有类似活力。

[§§] 其他四环素类有类似活力。

[‖] 作用广谱，但很快发生耐药性；只限联合治疗或清除脑膜炎球菌与流感杆菌的咽部带菌。

[***] 屎肠球菌(*E. faecium*)本身比粪肠球菌(*E. faecalis*)更具耐药性，对青霉素、氨苄西林、万古霉素和氨基糖苷(高水平)耐药的也在增多。

β-内酰胺类

β-内酰胺抗生素(β-lactam antibiotics)由于作用强,严重不良反应发生率低,疗效已被证实,已是最常用的抗微生物药。对大多数链球菌感染,脑膜炎球菌感染,放线菌病,鼠咬热,气性坏疽,多杀巴斯德菌(*Pasteurella multocida*)感染,牙周感染,梅毒等来说,青霉素G仍然是首选药物。青霉素G对肺的很多厌氧菌感染虽亦有效,但克林霉素(clindamycin)对肺脓肿似更有效。青霉素G的苄星(benzathine)和普鲁卡因盐是相对难溶制剂,由肌注处吸收徐缓。但苄星青霉素的血清浓度极低,因此只能用于高度敏感的微生物如梅毒和链球菌性咽炎,还可用于风湿热的预防。

抗(青霉素)酶青霉素(penicillinase-resistant penicillins)如萘夫西林(nafcillin)、苯唑西林(oxacillin)以及口服药氯唑西林(cloxacillin)、双氯西林(dicloxacillin),仍旧是甲氧西林敏感金葡菌(MSSA)所致感染的首选药物。但是由于抗甲氧西林菌株正在增多,很多医生不得不以万古霉素为最初的经验治疗,直至药敏试验回报。治疗肠球菌和李斯特菌感染,氨苄西林比青霉素G好。阿莫西林(amoxicillin)是治疗肺炎链球菌最有效的β-内酰胺抗生素,也是急性中耳炎和急性细菌性窦炎初治时的常用首选药物。氨苄西林和阿莫西林对某些革兰阴性细菌如大肠杆菌,奇异变形杆菌,志贺菌,沙门菌,流感杆菌等皆有效。但用于沙门菌感染、志贺菌感染和尿路感染,也因耐药菌株的出现而减少。

替卡西林(ticarcillin),美洛西林(mezlocillin)和哌拉西林(piperacillin)等对革兰阴性细菌包括很多铜绿假单胞菌的抗菌作用更为强烈。羧苄西林(carbenicillin)只有一种口服制品,用于尿路感染。治疗铜绿假单胞菌,哌拉西林虽比替卡西林和美洛西林更为有效,但并未使临床效验更为提高。

克拉维酸(clavulanic acid),舒巴坦(sulbactum)和三唑巴坦(tazobactam)抗菌作用虽不大,但却是β-内酰胺酶的强烈和不可逆性抑制剂,该酶可见于葡萄球菌,脆弱拟杆菌,克雷伯菌;对流感杆菌、大肠杆菌和其他革兰阴性细菌中常由质粒介导的酶大多也有抑制作用。但对肠杆菌、柠檬酸杆菌、沙雷菌和假单胞菌产生的染色体β-内酰胺酶无抑制作用。舒巴坦和三唑巴坦对乙酸钙不动杆菌(*Acinetobacter calcoaceticus*)也有直接作用。阿莫西林+克拉维酸和氨苄西林+舒巴坦,已用于上或下呼吸道感染,葡萄球菌和链球菌性皮肤感染,咬伤感染等。替卡西林+克拉维酸和哌拉西林+三唑巴坦治疗院内感染的肺炎、腹内感染以及严重皮肤和软组织感染有效。替卡西林+克拉维酸还可用于嗜麦芽寡嗜单胞菌(*Stenotrophomonas maltophilia*)很多菌株的治疗。第一代头孢菌素对葡萄球菌,大部分链球菌,大肠杆菌,肺炎克雷伯菌,奇异变形杆菌等有效。但对葡萄球菌和链球菌感染以及手术预防用药,都只作为青霉素类的备择药物。第二代头孢菌素可分为两类:头孢菌素类(cephamycins)如头孢西丁(cefoxitin),头孢替坦(cefotetan),头孢美唑(cefmetazole)等,对脆弱拟杆菌作用增强,主要用于需氧和厌氧菌混合感染的预防与治疗。其余第二代头孢菌素包括很多口服和注射制剂,对流感杆菌包括产β-内酰胺酶菌株的作用增强,可用作上或下呼吸道感染时的备择药物。第三代头孢菌素的抗菌作用,比原先的头孢菌素又增强10~100倍,头孢曲松(ceftriaxon)和头孢噻肟(cefotaxime)在脑膜发炎时,CSF中浓度充分,已获准用于细菌性脑膜炎的治疗。头孢哌酮(cefoperazone)和头孢曲松对铜绿假单胞菌亦有效。第四代头孢菌素头孢吡肟(cefepime),兼含第一和第三代头孢活力。这些药物都可用于严重革兰阴性杆菌感染。

碳青霉烯类(碳杂培南)(carbopenems)药物如亚胺培南(imipenem),美罗培南(meropenem),厄他培南(ertapenem)等,抗菌谱比其他抗菌药广。亚胺培南单用时,在肾被肾小管细胞的脱氢肽酶(dehydropeptidase)灭活,故尿中浓度低,但有肾毒作用。西司他汀(cilastatin)能阻断此酶活力,故加用本品,可消除肾脏毒性,提升尿中药物浓度。美罗培南和厄他培南对这种灭活作用的易感性低得多,商品制剂皆无需配用西司他汀,氨曲南(aztreonam)是现在仅有的单菌霉素(monobactam),只对需氧革兰阴性细菌有效。氨曲南有一优点,即变态反应病人似不致因此而对其他β-内酰胺发生交叉反应。

氨基糖苷类

链霉素、卡那霉素、新霉素(neomycin)、庆大霉素和妥布霉素(tobramycin)都是天然产生的氨基糖苷,而阿米卡星(amikacin)和奈替米星(netilmicin)是为耐药菌株开发的半合成衍生物。氨基糖苷类主要作用于革兰阴性需氧杆菌。妥布霉素是对铜绿假单胞菌作用最强的药物,而阿米卡星的耐药性较小。虽然

表 302-6

抗菌药的不良反应*

药物	作用靶和症候						
	一般	皮肤	胃肠道	血细胞	肾	神经系统	其他
青霉素	过敏;血清病	皮疹,荨麻疹,多形性红斑	腹泻(氯苄西林,阿莫西林/克拉维酸);肝炎(苯唑西林)	Coombs阳性溶血性贫血;血小板功能障碍(替卡西林);白细胞减少;血小板减少	肾炎(甲氧西林);血钾减低(羧及脲基青霉素)	惊厥发作,颤搐(大剂量,肾衰竭)	混合时可使氨基糖苷灭活;肾衰竭时可能同时治疗
头孢菌素	血清病(头孢克洛);过敏性休克(罕见)	皮疹,荨麻疹	腹泻(头孢哌酮);肝功能失常;胆汁中沉淀(头孢曲松);LFT轻度增加	中性粒细胞减少;凝血酶原和出血时间延长(由于MTT侧链);血小板功能障碍(拉氧头孢);Coombs试验阳性	氨基糖苷毒性增加;急性肾衰竭(罕见);间质性肾炎		饮酒可致双硫仑样反应(MTT侧链)
碳杂培南	过敏	皮疹,荨麻疹,多形性红斑	快速输注时呕吐(亚胺培南)LFT改变	骨髓抑制;Coombs试验阳性	肾功能失常	惊厥,肌阵挛(亚胺培南)	
氨基糖苷	发热	皮疹			肾衰竭(可逆)	前庭中毒及听觉损害(不可逆);肌阻滞(麻痹和肌无力,钙剂恢复)	
万古霉素	变应性;发热	皮疹		白细胞减少,血小板减少	氨基糖苷可致肾中毒	听力减低,神经病	组胺释出可致潮红及低血压(输注<1小时,抗组胺剂预防)
喹诺酮类	头痛;变应性;过敏性休克(罕见)	皮疹;荨麻疹;光敏性(罗美沙星,司帕沙星)	胃肠不适;LFT异常			头晕,失眠,神经质,震颤,视力改变,惊厥	肌腱破裂;幼兽关节病
磺胺药	过敏及休克,血清病,发热	皮疹;Stevens-Johnson综合征;光敏性	肝炎	溶血(G6PD缺乏);粒细胞减少;骨髓抑制	晶体尿	神经病	血管炎
TMP-SMZ	发热	皮疹;多形性红斑;Stevens-Johnson综合征,TEN	肝炎,胰腺炎	骨髓抑制	血钾减低;急性肾衰竭		
氯霉素	发热			骨髓抑制(剂量相关性);再生障碍性贫血		视神经炎;神经病	循环衰竭(新生儿灰婴综合征)

表 302-6

抗菌药的不良反应*(续)

药物	作用靶和证候 一般	皮肤	胃肠道	血细胞	肾	神经系统	其他
四环素类	过敏	光致敏(多西环素,美他环素)	胃肠不适;氮质血症及妊娠时肝毒性		氮血症时分解代谢加剧(多西环素除外)	眩晕(米诺环素)	沉积于骨(发育不良)和牙(染色)
大环内酯	发热	皮疹	胃肠不适;胆汁淤积性黄疸(依托红霉素)			听力减低(可逆)	静脉炎(红霉素IV);金属味(克拉霉素)
甲硝唑	头痛;过敏		恶心,金属味,胰腺炎	白细胞减少		末梢神经病,共济失调	对啮齿动物致突变性和致癌性;饮酒可致双硫仑样反应

*反应未全录;罕见反应参见其他有关资料。对磺胺药反应未重复。

LFT = 肝功能试验;MTT = 甲硫四唑环;TEN = 中毒性表皮坏死松解;SMZ = 磺胺异噁唑;TMP = 甲氧苄啶。

潜含毒性,但仍推荐与广谱 β-内酰胺合用,治疗革兰阴性杆菌的严重感染。与 β-内酰胺合用,庆大霉素和链霉素对葡萄球菌、链球菌和肠球菌都有协同作用,除非细菌已对氨基糖苷高度耐药。这样的联合治疗,可使革兰阳性球菌所致心内膜炎和菌血症的疗效提高,或疗程缩短。

链霉素仍可用于结核病、土拉菌病(野兔热)(tularemia)、鼠疫和布鲁菌病(brucellosis)(与四环素合用)的治疗。新霉素可供口服(减少肠内微生物),亦可局部应用。大观霉素(spectinomycin)虽非氨基糖苷,但有一氨基环多醇,只是偶然用于治疗淋病,特别是用于产 β-内酰胺酶的菌株。

喹诺酮类

喹诺酮类(quinolones)是合成化合物,含萘啶酸(nalidixic acid)及其氟化衍生物。有几种喹诺酮如衣诺沙星(enoxacin),格帕沙星(grepafloxacin),洛美沙星(lomefloxacin),司帕沙星(sparfloxacin),曲发沙星(trovafloxacin)等,由于不良反应,已撤出市场,很少选用。环丙沙星(ciprofloxacin)是治疗铜绿假单胞菌及其他革兰阴性杆菌作用最强的喹诺酮类药物。较新喹诺酮如加替沙星(gatefloxacin),左氧氟沙星(levofloxacin),莫昔沙星(moxifloxacin)等,对革兰阴性杆菌作用虽仍稍逊于环丙沙星,但对革兰阳性球菌的作用则已增强。莫西沙星主要由肝排出,故不应用于尿路感染。很多喹诺酮类对细胞内病原体如分枝杆菌、衣原体、军团菌等也有效。对各种胃肠感染包括旅行者腹泻和细菌性胃肠炎等的疗效亦已证实。

大环内酯,四环素,酮内酯,克林霉素

大环内酯(特别是克拉霉素〈clarithromycin〉和阿奇霉素〈azithromycin〉)和四环素类都是广谱抗菌药,对很多呼吸道病原体都有效。由社区获得的肺炎,即推荐以这些药物在门诊治疗。但在肺炎链球菌中,对大环内酯和四环素类耐药的正在增多。第一种酮内酯(ketolide)抗生素泰利霉素(telithromycin),对其他药物大多耐药的肺炎球菌也能收效。克林霉素(clindamycin)用于厌氧菌感染,轻至中度链球菌和葡萄球菌感染时亦可备用。四环素类药物(tetracyclines)适用于多种性传播疾病,如非淋性尿道炎,腹股沟肉芽肿,性病淋巴肉芽肿等,以及立克次体感染,Lyme 病,布鲁菌病(加用链霉素或利福平)等。

万古霉素,奎奴普汀/达福普汀,利奈唑胺

万古霉素(vancomycin)对革兰阳性细菌大多有效,包括抗甲氧西林金葡菌(MRSA)和表皮葡萄球菌,艰难梭菌,肠杆菌等。近 10 年来万古霉素应用增多,已有抗万古霉素肠球菌出现。奎奴普汀(quinopristine)/达福普汀(dalfopristin)是新近获准上市的

表 302-7

重要抗菌药的相互作用*

抗菌药	相互作用药	影响
氨基糖苷	两性霉素B,环孢素,万古霉素	肾毒作用增加
	袢利尿剂(布美他尼,呋噻米,依他尼酸)	耳毒作用增加
	替卡西林或脲基青霉素	氨基糖苷类作用减低(限肾衰竭时)
氨苄西林/阿莫西林	别嘌呤醇	皮疹增多
头孢菌素	袢利尿剂	肝脏毒性
有MTT侧链的头孢菌素[†]	华法林,双香豆素,肝素,溶栓剂,血小板抑制剂	抗凝作用增加,出血
	乙醇	双硫仑样反应
氯霉素	华法林	抗凝作用增加
	苯妥英钠	苯妥英钠水平增高,中毒
	磺酰脲类	低血糖症加剧
克拉霉素,红霉素	卡马西平	血清卡马西平水平增高(勿用)
	环孢素,他克莫司	血清他克莫司和环孢素水平增加,肾毒性
	地高辛	血清地高辛水平增高,中毒
	特非那定,阿司咪唑,氯雷他定,西沙必利	西沙必利或抗组胺水平增高,心律失常(勿用)
	茶碱	茶碱水平增高,中毒
	麦角生物碱	麦角生物碱水平增高
异烟肼	华法林	抗凝作用增加
	阿芬太尼	阿芬太尼作用延长
	苯妥英钠	血清苯妥英钠水平增高,中毒
	双硫仑	精神病,行为改变(勿用)
	卡马西平	卡马西平水平增高,中毒(勿用)
	利福平	肝毒作用累加
甲硝唑	乙醇	双硫仑样反应
	双硫仑	精神病(勿用)
	华法林,双香豆素	抗凝作用增加
	苯巴比妥	甲硝唑水平减低
青霉素类	丙磺舒	血清青霉素水平增高
喹诺酮类	西咪替丁	抗生素浓度增高
	环孢素	血清环孢素水平增高,肾脏毒性
	多价阳离子(Ca^{2+},Mg^{2+},Fe^{2+},Zn^{2+},Al^{3+}口服)	喹诺酮类吸收减少
	硫糖铝,去羟肌苷	喹诺酮类吸收减少
	华法林	抗凝作用增加
	非激素抗炎药	中枢神经系统兴奋性增加
喹诺酮类(环丙沙星,依诺沙星)	茶碱	血清茶碱水平增加,中毒
	咖啡因	血清咖啡因水平增加,失眠,不安
利福平,利福布汀[‡]	皮质激素	皮质激素水平减低
	环孢素,他克莫司	环孢素和他克莫司水平减低
	美沙酮	血清美沙酮水平减低,撤除
	苯妥英钠	血清苯妥英钠水平减低
	华法林,双香豆素	抗凝作用减低
	辛伐他汀	辛伐他汀水平减低
	口服避孕药	避孕作用减低
	磺酰脲类	磺酰脲水平减低,血糖增高
	奎尼丁,β-受体阻滞剂	奎尼丁及β-受体阻滞剂水平减低
	蛋白酶抑制剂	眼色素层炎,蛋白酶抑制剂水平减低
	克拉霉素	眼色素层炎,克拉霉素水平减低
磺胺药	环孢素	血清环孢素水平减低
	苯妥英钠	血清苯妥英钠水平减低,中毒
	华法林	抗凝作用增加
	磺酰脲	低血糖加剧

表 302-7

重要抗菌药的相互作用*（续）

抗菌药	相互作用药	影响
甲氧苄啶	硫唑嘌呤，甲氧蝶呤	白细胞减少加剧
	氨苯砜	血清氨苯砜和甲氧苄啶水平增高；高铁血红蛋白血症加重
	护钾利尿剂	血钾增高
四环素	多价阳离子（Ca^{2+}，Al^{3+}，Mg^{2+}，Bi^{2+}，Zn^{2+}，Fe^{2+}）	四环素吸收减少；疗效减低
	巴比妥盐，卡马西平	多西环素水平减低
	地高辛	地高辛水平增高，中毒
	苯妥英钠	多西环素水平减低
	甲氧氟烷（Penthrane）	严重肾中毒（勿用）

* 相互作用未全录。

† MTT = 甲硫四唑环（头孢孟多，头孢替坦，头孢美唑，头孢哌酮等）；可使维生素 K 依赖性凝血因子减低。

‡ 利福平和利福布汀还有很多药物相互作用是由肝 P-450 系统诱导的。

药物，可用于抗万古霉素肠球菌；但奎奴普汀/达福普汀只对屎肠球菌（*Enterococcus faecium*）有效。利奈唑胺（linezolide）口服生物利用度高，对葡萄球菌有效，包括抗甲氧西林菌株。

疗程

像初期抗菌药的选择一样，最佳疗程也须视药物种类、药动学情况和感染部位而定。浅表黏膜感染如无并发症的淋病，头孢曲松、头孢克肟和喹诺酮类的 1 剂疗法即极有效。喹诺酮类和 TMP-SMZ 3 日疗程，对尿路感染即有良效。呋喃妥因和 β-内酰胺类则需更长疗程，才能取得类似效果。呼吸道感染时须有 5～7日左右的短程疗法，因为杀菌作用与浓度有关。与此相反，细菌生长徐缓的感染如心内膜炎和骨髓炎，则须更长（4～6 周）疗程。宿主防御功能缺损时，所需疗程一般也较长。

药物不良反应和相互作用

抗菌治疗的不良反应一般都很轻微，停用该药后，即可迅速消失。各类抗菌药的主要不良反应归纳如表 302-6。不良反应也可能是药物相互作用，致使消除时间延长或缩短而引起的，也可能是与蛋白结合的改变，或为毒性增加所致。有些药物是由肝和肠微粒体 P-450（CYP）酶代谢的，是酶和底物的抑制剂。举例说，利福布汀（rifabutin）诱导 CYP3A 酶，增加对蛋白酶抑制剂的清除，后者是用于 HIV 感染的治疗。同样的蛋白酶抑制剂也能抑制这些酶对利福布汀的清除，利福布汀的中毒浓度增高。抗菌药的重要药物相互作用见表 302-7。

抗菌治疗的失败

抗菌治疗期间发热或感染症状持续存在，就应对初选抗菌药和剂量重新评估，复习有关微生物学资料和药敏试验结果，甚至还须重新培养，追溯耐药菌株及重复感染。可使抗菌治疗失败的其他原因还有：（1）引流系统受阻；（2）脓肿未引流或感染液聚集；（3）有异物或失活组织（如死骨）存留；（4）药物热；（5）由于药物相互作用或口服生物利用率差，致使药物未达最适浓度。

推荐阅读

Andriole VT (ed). The Quinolones, 2nd ed. San Diego, Academic Press, 1998.
有关喹诺酮类药物的权威论著，包括化学、药学和临床应用等内容。
Chang S, Sievert DM, Hageman JC, et al. Brief Report: Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the vanA resistance gene. N Engl J Med, 2003, 348: 1342－1347.

报告首先分离到的万古霉素完全耐药的金葡菌,此前万古霉素对这种常见病原菌都是普遍有效的。

Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: Rationale for bacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis, 1998, 26: 1 - 10.

药动学、药效学参数是抗菌治疗时决定用药剂量的依据,本文对此详加说明,并对决定抗生素治疗剂量的科学原理有所阐释。

Gilbert DN, Moellering RC Jr, Sande MA. The Sanfond Guide to Antimicrobial Therapy 2003. Hyde Park VT, Antimicrobial Therapy, Inc, 2003.

有关抗菌疗法的实用手册,此书每年修订出版。

Gold HS, Moellering RC Jr. Antimicrobial-drug resistance. N Engl J Med, 1996, 335: 1445 - 1453.

讨论部分抗菌药的耐药性问题,包括肺炎球菌对青霉素的耐药性,肠球菌对万古霉素的耐药性,以及β-内酰胺酶所致耐药性问题等。

Kaye KS, Fraimow HS, Abrutyn E. Pathogens resistant to antimicrobial agents. Infect Dis Clin North Am, 2000, 14: 293 - 319.

微生物耐药性的流行病学和分子机制。

Kucers A, Crowe SM, Grayson ML, Hoy JF (eds). The Use of Antibiotics: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal and Antiviral Drugs. 5th ed. Oxford: UK, Butterworth-Heinemann, 1997.

有关抗生素的著名教科书,包括抗菌、抗真菌和抗病毒药等内容,本书广征博引,内容丰富。

Nikaido H. Prevention of drug acess to bacterial targets: Permeability barriers and active efflux. Science, 1994, 264: 382 - 388.

深入讨论通透性障壁和主动外流作为微生物对抗生素发生耐药的机制。

(王贤才 译;宁敏磊,梁黎 校)



第 303 章
肺炎球菌性肺炎

Lionel Mandell

定义

肺炎球菌性肺炎(pneumococcal pneumonia)是肺实质及其相关结构被病原微生物肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)感染所致。美国每年估计约有此病50万例,其中死亡约5万例。肺炎球菌曾以不同名称为人所知,如涎液败血症性微生物(*Microbe septicemique du salive*),巴斯德微球菌(*Micrococcus pasteuri*),肺炎双球菌(*Diplococcus pneumoniae*),以及近来所用肺炎链球菌等。球菌性"肺炎"的表述,可以追溯到1个世纪以前,是鉴于它与肺感染的强烈相关性而有此称的,对家庭医生、内科医生特别是传染科医生来说,这是他们最常见到的感染之一,发病率和死亡率都很可观。

病因和流行病学

病原体

肺炎链球菌是革兰阳性球菌,常成对或以短链形式生长。

仔细观察双球菌形态,可见末端稍细,故呈柳叶刀形。它是兼性厌氧菌(facultative anaerobe),在5%二氧化碳环境下的血琼脂平板中生长最好。菌落周围常有微绿色溶血带环绕,是肺炎球菌毒素对血红蛋白的降解所致。利用它对乙氢去甲奎宁(ethylhydrocupreine)(奥普托欣,optochin)的敏感性及胆汁溶解性,可与其他链球菌鉴别。

肺炎球菌表面有荚膜(capsule)和细胞壁。荚膜能帮助细菌防止吞噬细胞的吞噬,由多糖构成,肺炎球菌的90种血清型,就是由此鉴定的。细胞壁是动态结构,由十多种糖肽组成,但主要组分是肽聚糖(peptidoglycan)和磷壁酸(teichoic acid)。

肺炎球菌是社区获得性肺炎(CAP)的最常见单项病因,医院获致性肺炎中也有此报告。如一项7000例CAP的荟萃分析指出:约2/3病例的病原是肺炎链球菌,它也是2/3死亡病例的病原。医生可能会有一种虚假印象,认为肺炎链球菌已不常见,因为他们见到的阳性培养结果不多。这是由于至少1/3 CAP病人不能产生痰,就是有痰产生,也往往不能咯出足够的痰样。而且如果病人近期用过1剂肺炎球菌对其敏感的药物的话,也未必还能分离到病原体。

肺炎一般是吸入(inhalation)或呛入即误吸(aspiration)病原体所致。前者是病毒感染时较常见的机制,后者一般见于细菌感染时,如革兰阴性杆菌和肺炎球菌感染时。因此既要了解肺炎链球菌移生的流行态势,也要了解疾病本身的流行病学。

肺炎球菌的生态小境(ecologic niche)在鼻咽部,约80%婴儿和20%健康成人都有此菌移生。这个过程生后数日内就可能开始了,与年龄似为反相关性。同时有一种以上荚膜型肺炎球菌移生的情况已有报道,看来无症状移生也是一次免疫经历,因为在某一特定血清型移生后,就可能有同源抗荚膜抗体检出。

特定血清型在鼻咽部移生的时间跨度不一,婴儿平均是7周。秋末和早春季节,带菌率(carrier rate)最高。90种血清型虽都可能致病,但最常见的还是3,4,6,7,9,12,14,18,19,23等型号。

疾病

人际传播是由于人与人的密切相互接触。肺炎球菌肺炎虽然一般都是散发病,但也有流行的报道,一般是发生在居住拥挤的情况如兵营,养老院,战俘

营等。这对日托站中幼儿也是特别重要的。儿童们常有高密度肺炎球菌移生,居住过于拥挤,也使耐药菌株更易通过移生向易感婴幼儿传播,还能进一步传播给家庭成员以至一般群体。

疾病负荷可以每100 000目标人口每年感染率来表示。如斯堪的纳维亚地区有一个国家报告的肺炎球菌肺炎发生率是18:100 000/年。但≤5岁和≥75岁年龄组中更高,发生率分别是23:100 000和35.8:100 000。

肺炎球菌性菌血症的总发生率是7.5:100 000/年,病死率(case-fatality rate)是21%。菌血症的发生率随年龄增长。

肺炎球菌肺炎的危险因素是痴呆,癫痫类疾病,充血性心力衰竭,脑血管病,慢性阻塞性肺病,人免疫缺陷病毒(HIV)感染,原有病毒性呼吸性疾病,酒精中毒,营养不良,糖尿病,肝硬化,肾功能障碍,黑人种族背景等。

有些亚群如土著印第安人,特别是阿拉斯加和澳大利亚血统的,对侵袭性肺炎球菌感染似特别易感。任何IgG合成或吞噬细胞功能缺陷的人以及做过脾切除术的人,发生侵袭性肺炎球菌感染的风险也会增加。

表 303-1

肺炎球菌肺炎的诱发因素

与肺炎链球菌接触增多
战俘营
兵营
日托站
流浪者收容所
宿主防御功能减低
补体缺乏
抗体缺乏
功能或解剖性脾缺失
吞噬细胞数量或功能减低
特定疾病
多发性骨髓瘤
淋巴瘤
慢性淋巴细胞性白血病
人类免疫缺陷病毒(HIV)感染
呼吸和肺问题
慢性阻塞性肺病
吸烟
变态反应
已有病毒感染

发病机制

肺炎是移生物与宿主关系破坏的最终产物。以肺炎球菌肺炎来说,移生在鼻咽部的微生物如有机会到达肺泡,引起炎症反应,就可酿成感染。通常移生是由细菌表面蛋白和宿主细胞碳水化合物的凝集素(lectin)样相互作用而发生的。

熟睡时甚至正常人都可能误吸少量口咽内容物,如果吸入物中有肺炎球菌,该血清型有侵袭性感染能力,而正常清除机制又无能为力,移生菌就能成为病原菌。

肺的防御功能洋洋大观,可以很多方式分类,但也许以功能分类最佳,即居留或监护机制与扩增机制的关系。前者主要是指机械或解剖而言,从空气进入呼吸性细支气管时开始运作,包括鼻咽部的纤毛上皮和鳞状上皮,机械屏障如喉和气道成角处,以及咳嗽和分泌性IgA等。如能跨越此区,机械防御失效,即有居留即监视机制出现,此时是依靠免疫球蛋白和吞噬细胞作用。在肺泡区,监视机制还包括调理性IgG,补体旁路(alternatecomplementpathway),吞噬细胞如中性粒细胞(PMN)、肺泡巨噬细胞等。

任何可使宿主与病原体接触机会增多的情况,都可使感染风险增加,如果它能使鼻咽分泌物避开上气道防御机制,或干扰宿主吞食和杀死肺炎球菌(表303-1)。

细胞和分子机制尚未尽悉,但看来如果肺炎球菌未被清除,就可能贴附在肺泡的Ⅱ型细胞上。对静息细胞的附着,是由两种复合糖(glycoconjugates)介导的,但在炎症介质存在的情况下,宿主细胞受体如血小板活化因子(PAF)受体上调,就能为细菌附着提供位点。PAF受体与病原体的相互作用,可能是细菌利用胞内空泡实现内在化(internalization)的重要环节,也有利于细菌的入侵。

肺炎球菌一旦入肺,就能激活补体,激起细胞因子反应。最初肺泡是以液体渗出物充斥(彩页3图303-1),它使感染扩散到附近未受感染的肺泡。健康时肺PMN占肺泡细胞数不到1%~2%,正常是在肺间质区和附近毛细血管中。向肺泡迁移须有化学趋化物(chemoattractants)产生,中性粒细胞须有此物引导,才能迁入肺泡。

肺炎球菌的荚膜多糖,能帮助它抵抗吞噬细胞的吞噬,缺乏抗荚膜抗体,也使对病原体的调理(op-

sonize)和吞噬作用受到限制。最终疾病症候的发生,是由于病原体本身作用和机体对它们的反应。细菌的细胞毒素肺炎球菌溶素(pneumolysin)和肺炎球菌各种胞壁组分如磷壁酸、肽聚糖等诱发的各种反应,则能引起和放大炎症反应,产生肺炎的各种症状和体征。

肺炎球菌感染最终表现为肺机械性能的改变,即由于肺容积和肺顺应性减低,肺内分流引起的气体交换问题和由此所致动脉低氧血症,严重时可能以此死亡。

临床表现

直到不久以前,临床医生还常把 CAP 病人按临床表现分为典型和非典型肺炎两类。但它终被废弃,因为这样的分类是经不住深入考究的。

临床症候既有系统性体质性改变,也有局限于肺及其相关组织的表现。患者就诊时表现不一,决定于很多因素,如病人免疫功能是健全还是抑制的,病情轻重,是否用过抗生素等。基于这些原因,患者可能有体温增高,还可能有些意识模糊,特别是高龄患者。体温达 38℃ ~39.5℃(101℉ ~103℉)以上,常伴有心动过速。发冷和寒战亦可见到。胃肠症状如恶心,呕吐,腹泻等,约见于 20% 病例。咳嗽有脓痰,偶有血染,还有一项病例分析指出,有胸痛症状的多达 46%。

老人的临床表现常较隐匿,最显著的是发热反应和疼痛,前者包括热度、发冷、出汗等,后者包括胸部不适、头痛、肌痛等。老年病人可能以意识模糊(confusion)前来就诊,其他改变甚微,因此医生对老人须提高警觉。

检查时患者常表现不安,有时发绀(cyanotic)。呼吸频率增加,如有胸膜炎性疼痛显著,患侧胸部运动可受限制。肺段叩诊浊音,提示实变(consolidation),而叩诊实音,一般皆为胸膜渗漏(胸水),此时听诊该区呼吸音"遥远",但如其下肺组织实变,则为支气管音。也能听到啰音,如胸膜发炎而胸水不多,还能听到摩擦音。

肺炎球菌肺炎没有堪称特征的放射线征,但通常是累及一个肺叶内的一个或一个以上肺段。大叶实变更可能与菌血症有关,但在放射线征上,菌血症和非菌血症性肺炎球菌肺炎并无明显而可靠的差异,即使是亚段性阴影,也可能有菌血症发生。

病情严重的患者中,肺炎球菌肺炎病例发生菌血症的,比其他病原体所致肺炎时要多。

单侧受累机会约 80%,空洞和肺脓肿皆极罕见。约 45% 病例伴有胸水,但胸水量大到需做引流的只约 15%(侧位片上 >10 mm)。

即使肺炎球菌肺炎的诊断已很可能,医生仍须高度警惕是否因转移性感染而有肺外受累的情况发生。在菌血症的情况下,肺炎球菌肺炎可能波及远处部位,医生必须注意排查脑膜炎、心内膜炎、感染性关节炎等病变。

发生脓毒症、脓毒综合征或脓毒性休克的病人,可能出现血压下降和脏器衰竭,临床症候视受累脏器而异。如少尿、无尿和酸中毒提示肾衰竭;充血性心力衰竭提示心肌受累;黄疸符合肝衰竭等。凝血机制和凝血蛋白消耗同时被激活,可能出现凝血与出血并存的现象,有些病人可能发生末梢坏疽和暴发性紫癜(purpura fulminans)。

诊断

肺炎特别是肺炎球菌肺炎的诊断常有质疑和争议。但围绕肺炎诊断问题展开铺叙,非本章篇幅所能胜任,只能就此作一简短评述。首先,十分明显,即使在大学附属医疗中心里做过大量检查,仍有半数以上病例未能明确特异病原。诊断检查一般不外以下两类:临床和侵入(定量)两方面,前者是根据病史、体检、某些实验室检查或操作如胸片,痰革兰染色,血和痰培养等。侵入(定量)检查法包括支气管镜,胸水穿刺,必要时肺活检等。一般说来,临床检查法都过于敏感,而特异性不足,介入(定量)法需要特殊培训和器材支持,费用也更高。有兴趣的读者,请参考加拿大传染病学会(CIDS)和加拿大胸科学会(CTS)以及美国传染病学会(IDSA)和美国胸科学会(ATS)出版的有关肺炎治疗指南,对此有更深入细致的讨论。

肺炎的临床诊断一旦明确后,下一步就是要确定病原。临床和放射线诊断标准,都不能准确判定病原体,而是必须见到病原体(染色镜检),让病原体生长

(培养),鉴定病原体组分(荚膜多糖)或对病原体的反应产物(抗体)。

痰革兰染色是确定某些病原体的相对简便而费用低廉的方法。标本是否充分,可从PMN和鳞状上皮细胞(SEC)的相对数量来看:低倍镜(×100)下,PMN应成百上千,而SEC为数寥寥;高倍镜(×1000)下,每个视野PMN不少于25个,SEC不到10个。痰革兰染色检查肺炎链球菌的敏感性是55%,特异性在80%以上。

痰培养既不敏感也非特异性。特别是对比较娇弱的病原体如肺炎链球菌而言。

总体说来,约30%病人不能提供适量痰样。老人中可达70%。如以分级法评估留痰质量,最多只有约40%病人留下的痰样堪称优质。也就是说,总体上达到优质的充其量不过28%(70%中的40%)。此前用过抗生素的,可能影响培养结果。

另一可用于证明肺炎球菌的方法是全血的聚合酶链反应(polymerase chain reaction;PCR)。此法检查比较敏感,特异性极高,但能作此检查的,还只限于科研单位。还不能用于儿童,因为他们可因肺炎球菌的带菌状态而出现假阳性。

从尿中排出的大量肺炎球菌荚膜多糖,也可以不同方法检出。这对成人是有一定诊断意义的(像PCR一样),但儿童以此区分肺炎球菌肺炎还是只属肺炎链球菌移生,似不可靠。

检查到肺炎球菌多糖抗体,也无助于肺炎球菌肺炎的鉴定。这种检查既不敏感,也非特异,还须考虑到:病情危重的肺炎球菌感染病人,可能正是不能产生足量抗体的人。

治疗

讨论肺炎球菌肺炎或任何性质的肺炎,都常因病原体不能切实鉴定而使问题趋于复杂。因此往往要用经验性治疗。但也有这种情况:医生相信他(她)已经知道病原体,因而可以针对特异病原进行治疗。这种作法无论是对是错,在这里讨论都会引来太多争议和是非。总体来说,特别是就日常诊疗情况而言,可把治疗分为两类,即针对性治疗和经验性治疗。但在这样做以前,还有两点会对肺炎治疗产生明显影响,因此须要先予解决的,这就是:(1)决定治疗地点;(2)微生物耐药性。

决定治疗地点

这是个比较新的问题,就在5~10年前,还很少会注意到这个问题。但是由于卫生保健资源的减少,医院治疗费用的增加,这已经成为一个相当重要的问题。住院治疗费用约比门诊治疗高出15~20倍,美国每年花在CAP上的40亿美元,大多是用于住院治疗的。

有时须以转归评估的方法来协助医生作出治疗地点的决定。有些病人可以在家治疗,有些则须住院治疗,有时虽说是一目了然的,但有时却很难肯定怎样处置最为明智。对不良转归(包括死亡)的评估,最好是有客观指标,这样也能起到质量控制作用。

正确拟定预测原则,可以减少不必要的住院,也有助于确定哪些病人是能由住院治疗受益的。这些虽还没有形成对病人的分拣原则,但已在一定方式上运用了。最常用的是Michael Fine提出的评估原则,意在鉴定出死亡低风险的病人,即根据检查总分,把病人分为5类。按患者年龄、并存疾病、体检和实验室检查异常等评分。1类死亡率0.1%,2类0.6%,3类2.8%,4类8.2%,5类29.2%。据此建议1、2类病人可在院外治疗,4、5类病人应住院治疗。3类病人最好在观察室留居一夜,如有可能,次日再作评估。

以上标准作为死亡预测模型是很准确的,可作为住院决定的依据。遗憾的是,此法评估过多依赖预后参数,而未计及其他有关情况对转归的影响,如意识障碍,吸毒等,对重要预测指标的分析有时也过于简单。

微生物耐药性

传染病医师多年前就已指出抗菌药物应用不当的危害性。遗憾的是这已成为今天的现实,影响到很多感染的处理方法。肺炎链球菌虽能以很多抗菌药治疗,包括各种β-内酰胺,大环内酯,某些氟喹诺酮类等。但是几乎所有这些药物都已有耐药报道。

对青霉素耐药的肺炎链球菌,首例是1967年澳大利亚报道的一位低丙种球蛋白血症病人。北美分

离到的抗青霉素肺炎链球菌，美国首先报道于1974年，加拿大是1983年报道的。肺炎链球菌对青霉素耐药，反映体外试验的敏感性的逐渐减低。美国临床实验室规范委员会（NCCLS）规定的青霉素最低抑制浓度（MIC）<0.1 μg/mL为敏感，0.1～1.0 μg/mL为中等敏感，>1.0 μg/mL为耐药。对作用机制不同的3种或以上抗菌药皆示耐药的，为多重耐药病原菌（multidrug-resistant pathogens）。多重耐药肺炎链球菌是南非1977年最先报道的，现在包括美国在内，很多国家都有报道。

与耐药表型表达对应的遗传改变，是外来遗传信息的横向获得，或为微生物基因组突变。以肺炎链球菌来说，耐药性可能是由DNA直接掺入，通过自然转化过程，而由关系密切的口腔共生菌重塑获致。情况可能是这样：当我们接受不必要或不适当的抗菌治疗时，可能使自己和菌丛发生耐药性，以后潜在病原体如肺炎链球菌就可能从这些细菌获得为耐药编码的DNA。肺炎球菌对β-内酰胺类如青霉素耐药，完全是由于低亲和性青霉素结合蛋白（PBP）的存在。

PBP本身是转羧酶和羧肽酶，此酶与细菌合成细胞壁有关，也是青霉素类及其β-内酰胺类药物的主要作用位点。值得注意的是，对青霉素耐药的肺炎球菌，对其他药物如大环内酯，四环素类，甲氧苄啶-磺胺甲恶唑（TMP-SMZ）等的敏感性也常减低。美国由血液分离到的抗青霉素肺炎球菌，58.9%对大环内酯也有耐药性。发生耐药肺炎球菌感染的危险因素是近期有过抗菌治疗，极端年龄（特别是<5岁），在日托站工作，近期住院史，HIV感染等。与此相反，对大环内酯耐药则可有多种机制，如靶点饰变，外出泵等。靶点饰变（target site modification）是*ermB*基因编码的核糖体甲基酶所致。由此基因介导的23S rRNA改变，能引起对大环内酯、林可酰胺（lincosamides）和链克碱（链霉杀阳菌素）（streptogramin）B型抗生素（MLS_B表型）等的耐药性。外出机制系*mefE*基因编码，出现M表型。前者一般都有高度耐药性，MTC达64 μg/mL。后者一般为低度耐药，MIC 1～32 μg/mL。分离到的耐药菌中，由这两种机制引起的，分别为45%和55%。对大环内酯高度耐药菌株在欧洲较多，低度耐药菌似以北美为主。虽然大环内酯治疗已有失败发生，但不多见，也非普遍性，因此很多专家认为大环内酯在北美肺炎球菌肺炎的治疗上仍有一席之地。

肺炎链球菌感染时，如青霉素MIC虽到1 μg/mL，仍可用于治疗。青霉素MIC 2～4 μg/mL时，有些资料提示尚不致使治疗失败增加，但有些资料则提示可使死亡率或并发症增加。若肺炎链球菌对青霉素为中介水平，应用时可增加青霉素的剂量。

对喹诺酮类如环丙沙星（ciprofloxacin）和左氧氟沙星（levofloxacin）耐药亦有报道。这类耐药可能是一或两个靶点改变（拓扑异构酶〈topoisomerase〉Ⅱ和Ⅳ）引起的，一般分别为*gyrA*和*ParC*基因突变所致。外出泵可能也有作用。

治疗方案

针对已知病原体的治疗

如由质量良好的痰革兰染色发现成片PMN，并以柳叶刀形革兰阳性双球菌为其唯一细菌，有些学者认为据此即可肯定病原为肺炎链球菌。当然也还存在这种可能性，即尚有并存病原体如肺炎支原体（*Mycoplasma pneumoniae*）或肺炎衣原体（*Chlamydia pneumoniae*）存在，但很多医生仍认为这是肺炎链球菌作为病原体须予治疗的证据。

如果病人没有发生耐药肺炎链球菌感染的风险，也不是生活在有抗青霉素肺炎链球菌流行的地区，就应启用青霉素进行治疗。

青霉素G剂量只需每日240万单位。在门诊接受治疗的，口服治疗常用阿莫西林（amoxicillin）500 mg每日3次。对青霉素过敏的病人，可用大环内酯如阿奇霉素（azithromycin）1.5 g 3～5日，或克拉霉素（clarithromycin）500 mg每日2次7～10日。

约20% CAP病人住院治疗，其中约90%在内科病房，10%在重症监护室（ICU）。肺炎球菌性肺炎病人住院分组情况尚未见到。住院病人一般都是病情较重的，死亡风险也比门诊治疗的病人大，因此一般需用较大剂量抗生素，注射用药。青霉素或氨苄西林的每日总量分别为1200万单位（200万单位4小时1次）和4 g（1 g 6小时1次）。第三代头孢菌素如头孢曲松（ceftriaxone）（1～2 g 24小时1次），头孢噻肟（cefotaxime）（1～2 g 8小时1次）亦可。

总疗程现仍未详。一般说来，应作为时1～2周的治疗，但仍应由临床效果决定。从来没有专就疗程长短，作过有精心设计的随机对照试验。开始就以静脉注射治疗的，无需以此方式毕其全程，一旦病情稳

定,即可改为口服治疗。这方面的决定,可以参照以下各条:咳嗽和气短改善;退烧至少已8小时;白细胞计数恢复正常;口服和胃肠道吸收充分。

以上各条不是都要取得。发热病人也常在院外治疗,因此不要以为住院病人只有退烧后才能改为口服治疗。当然,病人必须是能够口服和吸收药物,所用药物应有口服剂型。此外,决定何时由静脉注射改为口服治疗,一般感觉也是重要的。

经验治疗

经验治疗实际上就是一种专业设想,医生都希望给予的治疗能覆盖当前的病原体。为此加拿大、美国、英国和欧洲都提出了一些准则,帮助医生选择适当治疗方案。有人主张,医生不要依赖准则,而要根据病人的具体情况作出自己的决定。在制定CAP准则前,先看一下美国几家著名医疗中心是如何行事的,结果发现在给CAP病人应用抗生素的数量和范围上,真是千差万别。有几份研究检查门诊病人在社区、住院病人在医院以不同治疗准则进行治疗的情况,证明运用这些准则,医疗费用、死亡率和住院时间减低都有统计学意义。

1993年CIDS和以后ATS最初提出的准则建议:门诊病人应以大环内酯治疗。这样做还不是出于肺炎球菌对青霉素耐药的考虑,而是鉴于非典型病原体问题。据认为,约20%~25% CAP是非典型病原体如肺炎支原体和肺炎衣原体所致,军团菌亦偶见。如用青霉素,对肺炎链球菌固为首选,但对任何非典型病原体皆无功效,而大环内酯对所有这些可能病原体都有良效。

氟喹诺酮在CAP治疗中的重要作用,也是考虑到肺炎球菌可能对β-内酰胺和大环内酯耐药,革兰阴性杆菌在某些CAP病人中可能具有重要作用,以及近来“呼吸用”氟喹诺酮的推出等情况。

北美现有4套用于CAP初步治疗的准则,即美国疾控中心(CDC)2000年、CIDS和CTS 2000年、IDSA 2000年和ATS 2001年提出的方案。CDC方案与其他北美方案的本质差别是前者设想医生已经知道他(她)在治疗的是肺炎球菌感染。CDC方案还主张单以β-内酰胺治疗门诊CAP,就能得到合理覆盖,任何情况下,都不主张以氟喹诺酮为起始治疗。与此相反,IDSA,ATS,CIDS,CTS等方案则认为肺炎球菌虽是最重要的单项病原体,但在经验治疗情况下,非典型病原也须得到覆盖。这三种方案作法上都很相似,表303-2是加拿大疗法(CIDS和CTS)。

对住院病人,应以一种β-内酰胺(如第三代头孢菌素)加一大环内酯,或单用一种氟喹诺酮。氟喹诺酮经济实惠,每日只需用药一次,又只需用一种药。已有4份随机对照研究,证明氟喹诺酮比大环内酯、β-内酰胺或二者兼用都好,有明显统计学意义。[●-●] 这些研究设计上虽有可议之处,但至少也能证明它对该类药物是支持的,不过对喹诺酮的耐药性也已充分肯定,应用不当,可能引起广泛耐药性。

对ICU病人,如不考虑铜绿假单胞菌问题,建议氟喹诺酮或大环内酯与β-内酰胺联合治疗。如需考虑,则宜以抗假单胞菌β-内酰胺如头孢他啶(ceftazidime)或美罗培南(meropenem)加环丙沙星。迄今还没有专为氟喹诺酮单药治疗严重CAP的随机对照试验资料。实际上,倒是有一份报告认为单药治疗严重菌血症性肺炎球菌肺炎,可能不是最佳方案。已经发现只以一种对肺炎球菌有效药物治疗的病人,收效比以有效药物联合治疗的病例明显要差。最常用的单药疗法是左氧氟沙星,最常用的联合治疗是第三代头孢菌素加一大环内酯。对此已提出很多可能解释,包括药物协同作用和细胞因子释出差异等。还有人认为,如果用上体外试验中对肺炎链球菌作用更强的氟喹诺酮类如莫昔沙星(moxifloxacin)或加替沙星(gatifloxacin),这种差异可能不复存在。

ATS与IDSA及加拿大方案有一重要不同,即建议无心肺疾病、无饰变因素的住院CAP病人,可以阿奇霉素单药治疗。而IDSA和加拿大方案中,皆未列出此类,因此在它们的方案中都没有阿奇霉素单药治疗的选项。

必须立即进行治疗这一点很重要,特别是对高龄病人。如一项研究急诊室老年CAP病人的研究表明:就诊后4小时内接受抗生素治疗的老人,死亡率比等待更长时间才予治疗的老人死亡率明显为低。

既往健康相对年轻的病人,如无并存疾病,感染轻至中度,体温增高和白细胞计数增多一般分别在第2~4日和第4日消失。数日内患者外观和自我感觉就有好转,但有一点必须铭记:即使是50岁以下较年轻病人,也只有60%的放射线征象改变可望在1月内消失。50岁以上或感染较重或有慢性阻塞性肺疾病的病例,只有25%的放射线征可能在1月内消失。

如初治无效或更恶化,应想到多种可能。一是诊断有误,二是初步诊断正确,但已因宿主、药物或病原体等相关问题而使情况变得复杂。

要在充分复习病史和治疗过程的基础上,对病人

表 303-2

成人社区获得性肺炎的经验性抗菌药选择

病人类型，涉及因素	治疗方案	
	首选	次选
门诊病人		
1. 无饰变因素的门诊病人	大环内酯*	多西环素
2. 有饰变因素的门诊病人		
a. COLD（近期未用抗生素或3月内未口服激素）	新大环内酯†	多西环素
b. COLD（近期曾用抗生素或3月内曾服皮质激素）合并有流感嗜血杆菌及肠道革兰阳性杆菌	"呼吸"氟喹诺酮‡	阿莫西林/克拉维酸＋大环内酯或二代头孢＋大环内酯
3. 疑有大量吸入；口腔厌氧菌	阿莫西林/克拉维酸±大环内酯	"呼吸"氟喹诺酮（如左氧氟沙星）＋克林霉素或甲硝唑
住院病人		
1. 内科病房住院病人		
肺炎链球菌，嗜肺军团菌，肺炎衣原体等	"呼吸"氟喹诺酮	2代、3代或4代头孢＋大环内酯
2. ICU住院病人		
a. 不考虑铜绿假单胞菌；肺炎链球菌，嗜肺军团菌，革兰阴性杆菌等	"呼吸"氟喹诺酮静注＋头孢噻肟，头孢曲松，或β-内酰胺/β-内酰胺酶抑制剂	大环内酯静注＋头孢噻肟，头孢曲松，或β-内酰胺/β-内酰胺酶抑制剂
b. 疑为铜绿假单胞菌	抗假单胞菌氟喹诺酮（如环丙沙星＋抗假单胞菌β-内酰胺或氨基糖苷）	抗假单胞菌三联疗法（如头孢他啶，哌拉西林/他唑巴坦，亚胺培南，或美罗培南）＋氨基糖苷（如庆大霉素，妥布霉素，或阿米卡星）＋大环内酯
疗养院病人		
肺炎链球菌，肠道革兰阴性杆菌，流感杆菌等		
1. 在疗养院所治疗	单用"呼吸"氟喹诺酮，或阿莫西林/克拉维酸＋大环内酯	2代头孢＋大环内酯
2. 住院	与其他住院病人同（见前）	

*红霉素，阿奇霉素或克拉霉素。
†阿奇霉素或克拉霉素。
‡左氧氟沙星，加替沙星，或莫西沙星；曲伐沙星（trovafloxacin）因可能发生严重肝中毒，故须限用。
COLD＝慢性阻塞性肺病。

再作一次精心评估，并作适当放射线检查和培养。如果诊断有误，应想到肺炎的其他病 原如流感杆菌，非典型病原等。还要排查可能出现类似临床和放射线征的非感染性疾病，包括充血性心力衰竭，肺栓塞，肿瘤，放射损伤，药物反应，炎症性肺病（略举几项）等性质各异的情况。如原先诊断正确，则可能是宿主、药物和病原体方面的问题。宿主因素包括转移性感染，肺脓肿，脓胸等；药物因素如选药、剂量、用药途径不当等，口服治疗的病人，还有是否依嘱服药的依从性问题。病原体方面最可能的相关问题是耐药性。但按现行治疗规范，由于IDSA，ATS和加拿大肺炎治疗方案都建议相对广谱的经验疗法，因此这些问题很多都能避免。

预防

最好是预防肺炎球菌病，而不是治疗已发生的肺炎。随着耐药问题的增加，这点现在已变得越来越重要。直到不久以前，还只有一种类型的肺炎球菌疫苗，它是一种多糖疫苗，23种荚膜多糖各含25 μg。这些荚膜型约占侵袭性感染的90%，但2岁以下小

儿不能应用。多糖疫苗能刺激B细胞反应,产生型特异性抗体,提高吞噬细胞对病原体的吞噬和杀菌作用。但抗原非T细胞依赖性,因此免疫不能持久。现在有两种型号的多糖疫苗,即Pneumovax(MERCK)和Pnu-Immune(Lederle),建议为涉危成人接种,但肺炎链球菌感染风险增加的老人和免疫抑制者接种时,收效较差。

有一种结合疫苗也已获准应用;但与以前生产的23价疫苗不同,它是一种7价肺炎球菌结合疫苗(Prevenar,Wyeth-Lederle)。

这种新疫苗的特点是使肺炎球菌多糖与载体蛋白结合,从而产生T细胞依赖性抗原,故可取得长期免疫记忆。载体蛋白是与白喉类毒素相似的CRM 197。儿童中最常见的7种血清型(4,6B,9V,14,18C,19F,23F),约可涵盖6岁以下儿童侵袭性感染的80%。

据病例对照试验,肺炎球菌多糖疫苗有效率56%~81%,但对免疫缺陷病人如镰状细胞病,慢性肾衰竭,免疫球蛋白缺乏,Hodgkin病,非Hodgkin型淋巴瘤,白血病,多发性骨髓瘤等无效。也不能用于非菌血症性肺炎的预防。

建议疫苗接种对象是:(1)65岁以上老人;(2)2~64岁有慢性病的人,如心血管病,慢性肺病(非哮喘),糖尿病,酒精中毒,慢性肝病,脑脊液逸漏等;(3)2~64岁功能性或解剖性脾缺失病人;(4)生活在特殊环境或社会状况的人(如阿拉斯加土著居民,某些本土印第安人,疗养院所中长期居民等)。

虽然疫苗对这些人作用较差,但2岁以上免疫缺陷病人仍应接种,这些人是(1)HIV感染,白血病,淋巴瘤,Hodgkin病等患者;(2)多发性骨髓瘤,转移性癌症,慢性肾衰竭,肾病综合征,脏器或骨髓移植,以及接受免疫抑制性化疗(包括皮质激素)等病人。

对多糖疫苗不产生回忆性反应,说明抗体水平减低已有一段时间,须再激活。具体间隔时段现仍未详,但本领域的专家大多主张5年再激活。有免疫活力的65岁以上老人,如果第一次疫苗是在5年前、不到65岁时接种的,可再给第2剂。对2~64岁脾缺失者,如病人年龄在10岁以下,初次接种5年后,建议再给1剂。但如病人年龄在10岁以上,应在初剂后3年再次接种。免疫缺陷病人如年龄在10岁以上,应在初剂后5年再次接种,10岁以下的,3年后即须再种。

2,4,6和12~15月龄婴儿,应接种肺炎球菌结合疫苗。过去未作接种的较大婴儿,应在7~11月龄时接种(二剂间隔至少4周),12月龄以后再给第3剂(第2和第3剂间至少相隔2月)。12~23月龄幼儿应予2剂(至少相隔2月)。2~9岁儿童应接种1剂。高危组儿童须给2剂(至少间隔2月)。

高危组病人包括HIV感染,免疫缺陷状态,慢性病如肾变病综合征、慢性肺病、显症性心脏病等,以及镰状细胞病、解剖或功能性脾缺失等。目前还不认为它们是再接种的指征。

A级论证文献

❶Ortqvist A, Valtonen M, Cars O, et al. Oral empiric treatment of community acquired pneumonia: A multicenter, double-blind, randomized study comparing sparfloxacin with roxithromycin. Chest, 1996, 110: 499 - 506.
社区获得性肺炎口服经验疗法,司帕沙星与罗红霉素的多中心双盲随机比较试验。

❷File TM Jr, Segreti J, Dunbar L, et al. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community acquired pneumonia. Antimirob Agents Chemother, 1997, 41: 965 - 972.
左氧氟沙星静脉注射或口服与头孢曲松及头孢呋辛酯治疗成人社区获得性肺炎疗效和安全性的比较(多中心随机试验结果)。

❸O'Doherty B, Dutchman DA, Pettit R, et al. Randomized, double-blind, comparative study of grepafloxacin and amoxicillin in the treatment of patients with community acquired pneumonia. J Antimicrob Chemother, 1997, 40(Suppl A): 73 - 81.
格帕沙星与阿莫西林治疗社区获得性肺炎的随机双盲比较试验。

❹Tremolieres F, de Kock F, Pluck N, et al. Trovafloxacin versus high-dose amoxicillin (lg three times daily) in the treatment of community acquired bacterial pneumonia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1998, 17: 447 - 453.
曲伐沙星和大剂量阿莫西林(1g baterial 每日3次)治疗社区获得性细菌性肺炎的比较研究。

推荐阅读

American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: Diagnosis, assessment of severity, and antimicrobial therapy and prevention. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163:1730 - 1754.

美国胸科学会为社区获得性肺炎提出的处理准则,包括诊断、病情轻重评估和抗菌治疗与预防等内容。诊断和初期治疗,是根据治疗情况,内在基础疾病和饰变因素(包括细菌耐药)等情况提出的。

Bartlett JG, Dowell LF, Mandell LA, et al. Practice guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis, 2000, 31:347 - 382. Consensns recommendatios

成人社区获得性肺炎处理的实用原则(反映已被公认的建议)。

Centers for Disease Control and Prevention: Severe acute respiratory syndrome (SARS).

美国疾控中心严重急性呼吸综合征即 SARS 的网站,定期更新内容。见 http://www.cdc.gov/ncidod/sars/

Halm EA, Tiersten AS. Margement of community-acquired preumonia N Engl J Med, 2002, 347:2039 - 2045.

社区获得性肺炎的治疗。简短的文献回顾。

Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH, et al. Management of community acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: A report from the Drug Resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. Arch Intern Med, 2000, 160:1399 - 1408.

肺炎球菌耐药时期社区获得性肺炎的治疗。本文是耐药肺炎链球菌治疗组提出的已被公认的建议。

Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, et al. Canadian guidelines for the initial management of community acquired pneumonia: An evidence-based update by the Canadian Infectious Disease Society and the Canadian Thoracic Society (The Canadian Community-Acquired Pneumonia Working Group). Clin Infect Dis, 2000, 31:383 - 421.

加拿大传染病学会和加拿大胸科学会为社区获得性肺炎提出的初治方案,根据循证原则修订,可用作住院和抗生素治疗的指导原则。

(王贤才 译;宁敏磊,梁黎 校)

第304章
支原体感染

David Schlossberg

背景资料

与人类疾病有关的支原体,包括支原体(*Mycoplasma*)、脲原体(*Ureoplasma*)和无胆甾原体(*acholeplama*)等属,由于它们同属柔膜体纲(*Mollicutes*)中支原体目,故常统称为"柔膜体",更常用的术语则是"支原体"。支原体现已发现150种以上,人类、动物、植物及昆虫中皆有此物。大多以共生(commensals)存在,人类有些株有致病性,动物中有些株偶亦感染人类。

支原体是自由生存的最小生物,大小不过200 nm,已接近较大的病毒;外覆三层细胞膜,但无细胞壁(故称"柔膜体",英语"mollicute"源出希腊,意为"软皮"),故不能由革兰染色见到,也不能以作用于细胞壁的抗生素如β-内酰胺及万古霉素治疗。

大多数支原体都是兼性厌氧菌。培养时向下长入琼脂,表面中心发黑,外周色淡,即所谓煎蛋样集落。支原体与细菌的区别是没有细胞壁,不能产生细胞壁前体物;也不同于病毒、衣原体和立克次体,即支原体可以在无细胞基质上生长。

人类支原体见表304-1。有些对有免疫活力宿主已确定为病原体,有些为共生物,有些只能感染免疫功能缺陷宿主。

免疫学

支原体的免疫调节作用涉及很广,包括刺激T和B淋巴细胞增生、诱导巨噬细胞和胞毒性T细胞的溶细胞作用、促使细胞因子产生、诱导主要组织相容性复合体在巨噬细胞和B细胞上的表达以及趋化因子、Fc因子、Fc受体、超抗原(superantigens)和免疫球蛋白蛋白酶(immunoglobulin protease)的产生等。这种突发性不同性质的免疫学作用,可能导致疾病表达。支原体感染期间有时出现类风湿因子、梅毒生物学试验假阳性、抗核抗体及其他抗体的情况,也是人们熟知的。

肺炎支原体

所有肺炎中约10%~20%是肺炎支原体(*M. pneumoniae*)所致,儿童和青年中肺炎至少一半为其所致。任何年龄皆可发生支原体感染,但以年届二旬以内居多。肺炎支原体一般是引起社区获得性肺炎(community-acquired pneumonia),院内肺炎偶亦有此报道。

肺炎支原体感染任何季节都可发生,每4年暴发性流行一次。由于其他病原体所致肺炎,一般以冬季为流行高峰,这对在其他季节发生的支原体肺炎,诊断上应有帮助。如大学中的支原体流行常以秋季居多。

肺炎支原体潜伏期自4日至3周不等,平均2.5周。潜伏期较长,亦不失为一重要诊断线索,因为大多数呼吸道病毒的潜伏期,是以日而非以周计的。人与人之间通过长期亲密接触而由沫核(dropletnuclei)

表304-1

人类支原体

确定病原体	机遇性病原体	共生体
肺炎支原体	涎液支原体	颊支原体
人支原体	口腔支原体	咽支原体
发酵支原体	梨形支原体	嗜脂支原体
解脲支原体	侵入支原体	灵长类支原体
生殖道支原体	精氨酸支原体	嗜精子支原体
海豹脑支原体	狸猫支原体	莱氏无胆甾原体
	艾氏支原体	眼无胆甾原体

传播。

肺炎支原体发病率随年龄减低。但能发生二次感染，特别是免疫功能缺损者，不过二次感染的病情常比首次为轻。SS 及 SC 血红蛋白病患者、Down 综合征及低丙球血症（hypogammaglobulinemia）时病情最重。体液免疫缺陷者更易成为慢性携带者，一般病人排放支原体大多不过 6 周，但有些可能持续排放 3～4个月之久。

临床表现（图 304-1）

感染肺炎支原体者，多为年龄较大的儿童和青少年，呼吸道病变轻微。一般 75% 病例为气管支气管炎，5% 为非典型肺炎，20% 无症状。5 岁以下儿童常有鼻卡他及喘息，最易发生肺炎的年龄是 5～15 岁。哮喘病人可能发生支气管痉挛。起病隐匿，历时数日或 1 周，先为体质性症状如发热、违和、肌痛、头痛等，以后出现上呼吸道症候，可有咽痛、颈淋巴结肿大、声音嘶哑、耳痛、鼻炎及干咳等症状，有时伴有哮吼（croup）及细支气管炎（bronchiolitis），少数病人终至肺炎，此时咳嗽有痰。

很多病人诉述发冷，但无寒战。顽固性咳嗽可致气管压痛和胸痛，但真正发生胸膜炎性疼痛者亦罕有之。儿童可因病程较长，阵咳后继以呕吐而酷似百日咳。查体可见发热、咽红但无渗出物，鼓膜偶有大疱疹。病情一般皆较轻缓而为自限性。

起病隐匿，恢复缓渐。上呼吸道症状可持续 2～3 周，肺炎体征持续 4～6 周。实验室检查无特异性，约 25% 病例白细胞数稍增多（<15 000/mm^3），分类

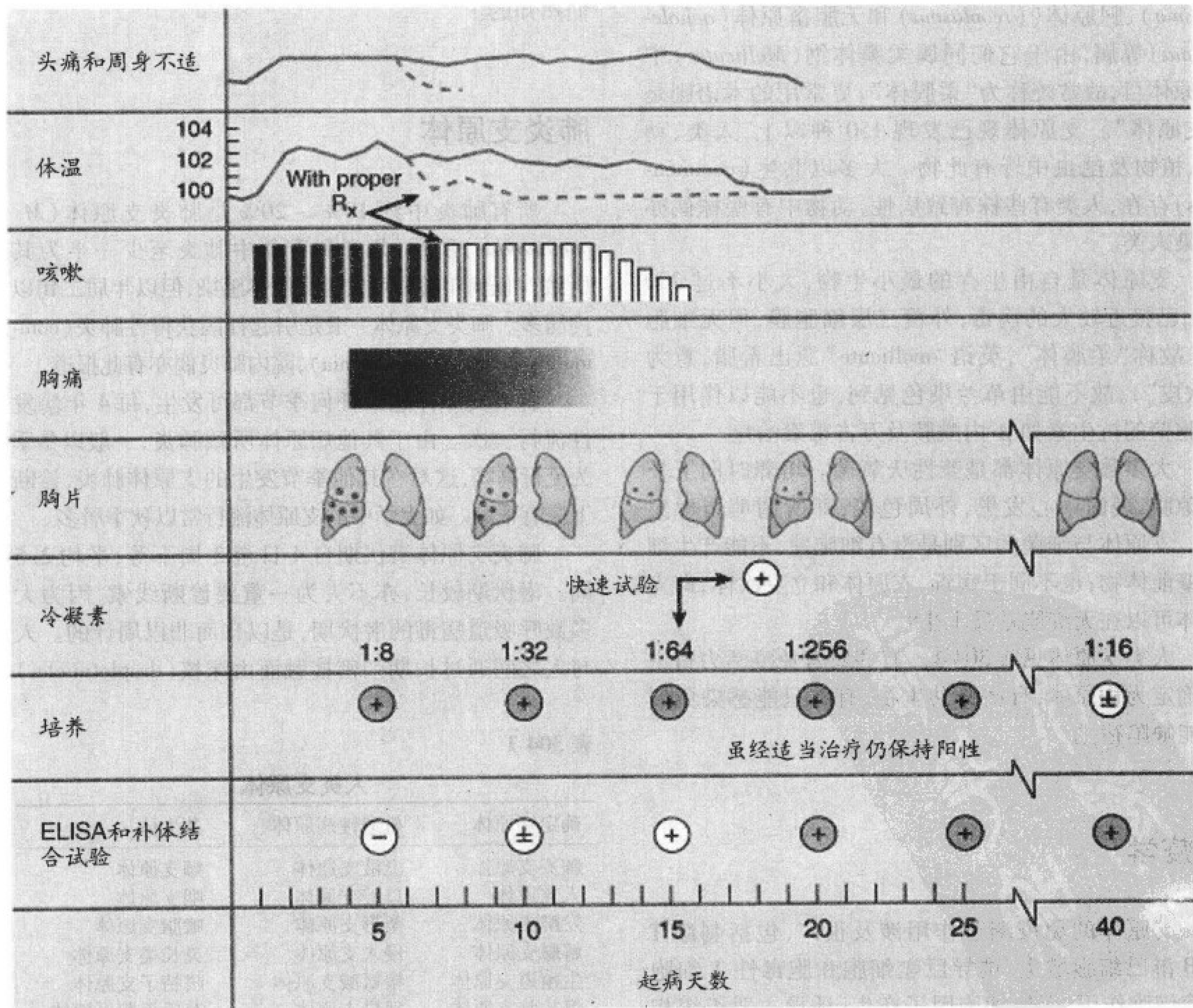


图 304-1　支原体肺炎的主要临床和实验室表现。ELISA = 酶联免疫吸附检查。

正常。痰涂片革兰染色可见炎症性细胞(多形核白细胞及淋巴细胞),而细菌罕见,对诊断极有助益。

胸片所见不一。多数病例为右肺下叶肺段性改变,最先出现的是间质纹理增加,以后含气间隙斑片性实变,支气管阴影增厚。其他如盘状肺不张(plate-like atelectasis)、KerleyB线、肺门周围纹理增多、结节性浸润等。肺门淋巴结肿大成人只偶见,儿童约见于30%病例,单侧或双侧不一。约1/4病例有少量胸膜渗出,但即使这些病人,也很少有胸膜炎性疼痛。胸片所见并发症有气胸、肺膨出(pneumoceles)和脓肿,少数暴发性病例的改变符合呼吸窘迫综合征(第99章)。恢复期多数改变皆已消失后,胸片上仍可有过度透光区。少数患者可能留下支气管扩张、封闭性细支气管炎和进行性肺纤维化为永久性后遗症。

肺外并发症常见,常与肺内病变重合,故可由此想到支原体病原。最常见的肺外并发症是神经性病变。

神经性症状可早在呼吸症状初起数日后出现,或在呼吸道症状消失2周以后发生。初次检查时,约半数病人无呼吸道病变。感染和免疫机制似都涉及,引起末梢神经病或中枢神经系统(CNS)症候。末梢神经病为轴突性(axonal),或为失髓鞘性(demyelinating)过程,似为免疫学机制所致。末梢神经病可能累及末梢神经或脑神经,据信Guillain-Barré综合征中,约5%是肺炎支原体所致,Miller-Fisher变种亦已证实。比较局限的末梢神经病可以多发性单神经炎(mononeuritis multiplex)及臂丛病(brachial plexopathy)出现。如面神经麻痹(facial nerve palsy),急性感觉神经性耳聋(acute sensorioneural hearing)等。

CNS并发症表现如脑膜脑炎,CNS血管炎,感染后脑白质炎(postinfectious leukoencephalitis)等。脑膜脑炎是对CNS的直接入侵,约占儿童脑炎的10%~15%。

脑炎可致昏迷、精神病,或为更局灶性征象如卒中、共济失调、舞蹈性手足徐动(choreoathetosis)和非惊厥性癫痫持续状态(non-convulsive status epilepticus)。急性脑干综合征和两侧纹状体坏死亦有报道。还可能出现脑膜炎的典型临床症候。脊髓炎亦有多型报道,如横贯性脊髓炎及脊髓灰质炎样综合征,还可在此基础上发生CNS血管炎,导致血栓形成和卒中。脑脊液(CSF)一般有少量淋巴细胞(50~100),蛋白量正常或稍高,葡萄糖水平偶见减低。神经受累后遗症不一,从精神发育迟缓至运动障碍和癫痫不等。还曾报道一种感染后脑白质炎,似为免疫机制所致。

约10%~20%病人有皮疹。多为斑丘疹性,亦可为水疱、淤点或荨麻疹,最常见于躯干和肢体,其次为面部、臀部、生殖器和手足。皮疹一般在急性病期出现,但亦可在其前或其后发生。多数患者都有明显呼吸道病变,有些伴有结膜炎或口咽黏膜疹。与肺炎支原体感染有关的疹病还有玫瑰糠疹(pityriasis rosea)、白细胞破碎性血管炎(leukocytoclastic vasculitis)、中毒性表皮坏死松解(toxic epidermal necrolysis)、结节性红斑、多形性红斑或Stevens-Johnson综合征等。实际上,多形性红斑病人中,约15%~20%已证明为肺炎支原体感染。

肺炎支原体是皮疹与肺炎的最常见病原,也可能是病毒(单纯疱疹、水痘-带状疱疹、EB病毒、肠病毒、腺病毒、麻疹等)、鹦鹉热衣原体、结核杆菌、真菌(组织胞浆菌、隐球菌、球孢子菌)、脑膜炎球菌等。

血液并发症也是人们熟知的支原体感染症候:贫血、溶血性贫血、血小板减少、弥散性血管内凝血(DIC)、血栓栓塞症、血栓形成性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura)、Pelger-Huët异常(以单核或二核出现的多形性白细胞)以及噬红细胞性组织细胞综合征(hemophagocytic histiocytic syndrome)等皆有报道,但最常见的血液系统并发症则是冷凝素形成。这些抗体能凝集红细胞,很多感染时都有此物产生,如流感、单核细胞增多症、鹦鹉热、风疹、腺病毒、麻疹等,但一般以支原体感染时效价最高。效价增至一定水平,即可与补体结合而导致溶血。这些冷凝素都是作用于红细胞I抗原的IgM抗体,可见于70%病例,特别是病变严重者。冷凝素于病程第2周出现,第4周时达到高峰,约经2月消失。因此当冷凝素效价最高、最易发生溶血时,临床病变已在缓解。简便的床边试验是在抗凝管中加病人血液1~2mL,将此管在冰水中斜置2~3分钟后,检查凝集情形,即反映对红细胞的凝集。再将试管手握加温,如凝集化解,试验即为阳性,相当于冷凝素1:64以上。溶血治疗可用皮质激素和抗生素。

心脏并发症包括心包炎(偶有心包积血)、心肌炎合并充血性心力衰竭、完全性传导阻滞或房室阻滞合并房性心动过速。累及中等大小关节的游走性关节炎,有时类似类风湿性关节炎,有人认为肺炎支原体能激发成人Still病。眼并发症如色素层炎、结膜炎及视神经炎合并视神经萎缩等,有时可见视网膜出血和渗出。其他很多脏器亦可受累,如出现大疱性鼓膜炎(bullous myringitis)、肾小球肾炎、小管间质性肾炎、肝炎、胰腺炎、脾大、多肌炎、输卵管-卵巢脓肿、小儿阴茎异常勃起(pediatric priapism)、Raynaud现象等。

表 304-2

肺炎支原体感染的鉴别诊断

常见	罕见
肺炎衣原体肺炎	Q 热
军团菌病	鹦鹉热
病毒性肺炎	急性真菌感染
细菌性肺炎早期	兔热病
	结核病

肺炎支原体感染的鉴别诊断涉及非典型肺炎综合征的大多数病因(表 304-2),该综合征是指系统症状突出、干咳和胸片上间质性改变为特征的一般皆为良性的热病。鉴别诊断包括很多有临床及流行病学线索的疾病,如患者曾与鸟类接触,应想到鹦鹉病(psittacosis);与家畜或猫接触后发病,要想到 Q 热;军团菌则常感染年龄较大的抽烟男子。肺炎衣原体(*Chlamydia pneumoniae*)(第 354 章)常为双相病程,患者于咽痛、声嘶后继以咳嗽。确由病毒所致者,为更带暴发性的肺炎。细菌性肺炎早期,咳嗽可为干咳,但终将有痰,革兰染色可见中性粒细胞和细菌,并有寒战和胸膜炎性疼痛。兔热病(tularemia)是在接触受染动物尸体或节肢动物后发生的。其他偶与肺炎支原体感染相似的疾病还有急性真菌感染(如组织胞浆菌病)和结核病(特别是原发病及免疫缺陷宿主的再活化)。

提示病原可能为支原体的迹象是咽痛、头痛、发热、皮疹、病程徐缓、体检所见甚少而胸片所见改变比体检预计为多。大疱性鼓膜炎虽罕见,如有,亦不失为一重要线索。不利于支原体病因的表现是:暴发性病程经过、白细胞极度增高、原有疾病、复发性感染等。鼻卡他及声音嘶哑虽亦可见于支原体感染,但仍以病毒时更为常见。

诊断

支原体虽能培养,但不是普遍都能做到的,从痰中检出支原体可以持续很长时间。因此诊断大多是由血清学检查作出的。目前应用最广的血清学检查是补体结合试验,但以酶联免疫吸附法(ELISA)诊断者也在增多。无论采用何法,90%病例皆为抗体效价增长 4 倍以上(间隔 2~3 周)或一次测定效价在1:32 以上。这些血清学试验也存在一些问题。首先,补体结合效价增高,感染后可持续 1 年之久。其次,补体结合试验所用糖脂抗原,对支原体并非特异性,可见于多种组织,包括人类心肌、脑、胰,以及某些链球菌和蔬菜。因此可能出现假阳性反应,如某些神经系统综合征及胰腺炎时。第三,二者也能出现假阴性反应。第四,有些成人只产生 IgG 抗体,而补体结合试验主要检测 IgM,故更易出现假阴性。第五,抗体须待起病 7~10 日后出现,故无益于感染病原后早期诊断。最后,检出 IgM 抗体不能证明为现时感染,因为 IgM 能持续多月,故只能说明近期而非当前感染。

分子生物学技术在诊断上的应用已在增多,从开放性肺活检和感染骨中已由聚合酶链反应(PCR)检出肺炎支原体。但从痰中检出此物,诊断意义较小,因为有长期带菌状态存在。这些检测技术由于费用不菲,又非普遍有此设备,因此还难以常规进行。神经系统感染,已有很多诊断方法。从脑膜脑炎、脑膜炎和脑卒中合并支原体感染等病人 CNS 中,已分离到肺炎支原体。还可由 CSF-PCR 法检出,似比培养更为敏感。此外,还已从 CSF 鉴定到 IgG 和 IgM。通过培养和核酸杂交(nucleic acid hybridization),从脑组织也能检出肺炎支原体。但对大多数支原体感染还是由血清学方法诊断:抗体效价增长 4 倍即可诊断,一次测得的抗体效价≥1:32、冷凝素效价≥1:64,或一次性 IgM 测定等,皆可**高度提示诊断**。

治疗

从实用角度来说,肺炎支原体感染的治疗只能是经验性的,因为培养须假以时日,还可能发生误导,血清学检查也不能在本病早期作出诊断。因此易感病例如病情符合,应根据临床印象进行治疗。四环素和红霉素皆能收到切实疗效,但治疗不能解决带菌状态,虽经适当抗生素治疗,呼吸道分泌物中仍可有支原体存在。

目前常规治疗系用红霉素或四环素(表 304-3 及 304-4)。多西环素(doxycycline)和更新的大环内酯(阿奇霉素〈azithromycin〉和克拉霉素〈clarithromycin〉)可以分别代替四环素和红霉素,应用更为方便,但费用亦昂。一般主张疗程 10~14 日,但疗程更长(如 2~3 周),似可防止复发(约见于 5%~10%病例)。接触者预防虽不能防止感染,但能防止临床发病。家庭接触者也能有效预防,近来阿奇霉素在监管情况下的预防作用也已得到证明。8 岁以下儿童和孕妇不可选用四环素类,但如鉴别诊断涉及鹦鹉热、

表 304-3

抗生素易感性

支原体	红霉素	四环素	克林霉素	喹诺酮类
肺炎支原体	敏感	敏感	耐药	敏感*
发酵支原体	耐药†	敏感	敏感	敏感
人支原体	耐药	敏感‡	敏感	敏感*
解脲脲原体	敏感‡	敏感‡	耐药	敏感
精氨酸支原体	耐药	敏感		
侵入支原体	敏感	敏感‡	敏感	敏感
海豹脑支原体	耐药	敏感	耐药	敏感
梨形支原体	耐药†	敏感‡	敏感	敏感

* 较早喹诺酮类如环丙沙星、氧氟沙星,已有足够敏感性;更新喹诺酮如司帕沙星(sparfloxacin)、托法沙星(trovafloxacin),作用最强。

† 对阿齐霉素及克拉霉素敏感。

‡ 有些耐药。

Q 热或发酵支原体(*Mycoplasma fermentans*)则以四环素类为优(见下文)。鉴别诊断涉及军团病时,宜用红霉素。氟喹诺酮类虽然体外试验作用亦佳(表304-3),但在确诊病例上的临床经验有限,故目前还只能列为备择治疗。18 岁以下未成年人及妊娠或哺乳妇女都不可用氟喹诺酮类药物。皮质激素辅助治疗可能有助于减轻溶血、神经并发症及严重肺损伤。

其他支原体和脲原体

人支原体是生殖泌尿道的共生物,特别是妇女。约 50% 性事活跃的妇女和 30% 性事活跃的男子皆有此物检出。有时亦见于咽部。人支原体能引起几种不同症状。已知它在女子生殖泌尿道能引起前庭大腺脓肿、盆腔炎和肾盂肾炎,可能还有细菌性阴道炎;还能引起流产后和产后发热、剖腹产后创口感染及产后腹膜后脓肿。人支原体还能感染胎儿和在分娩时感染婴儿,造成新生儿感染和死产。胎儿监护装置则可构成头皮创口感染。

人支原体也能引起成人生殖器外感染,免疫抑制者常在生殖泌尿道操作后发生此问题。有些人支原体感染是在外伤后发生的,如鼻窦损伤时合并眶脓肿。器官移植者的人支原体肺炎,病原既可来自本身亦可来自供体。手术创口感染如脓性渗出物革兰染色及培养皆阴性,亦应想到这一可能。生殖器外其他部位的感染还有脑、肺、人造部件、皮肤、腹膜和关节等处(特别是低丙球血症患者)。这些微生物虽不能由革兰染色发现,但有些专家以吖啶橙(acridine orange)染色和免疫荧光染色法,从感染的关节液中检出支原体。支原体虽能在常规培养基上生长,但甚易疏漏失察,故如想到这一可能,检验人员须充分提高警惕。人支原体对红霉素耐药,故治疗首选四环素,克林霉素及喹诺酮类亦可备选(表 304-3)。

另一明确病原体是发酵支原体,已由男子和妇女的下生殖道以及口咽和下呼吸道检出。虽与免疫抑制情况(如白血病、获得性免疫缺陷综合征〈艾滋病〉和化学治疗)等有关,但亦已见于免疫功能正常的病人,有发热、呕吐、腹泻等热病症候,并可发展为暴发性病变,出现呼吸窘迫综合征、多脏器衰竭甚至死亡。发酵支原体在炎症性关节疾病中可能也有作用。因对红霉素耐药,治疗须用多西环素或喹诺酮(表 304-3)。

其他可能有致病作用的支原体,亦发现渐多,特别是对免疫抑制患者,如已从白血病患儿血液和骨髓中,分离到口腔支原体(*M. orale*);从艾滋病患者的淋巴细胞中,分离到梨形支原体(*M. pirum*);生殖道支原体(*M. genitalium*)能使低丙球血症(hypogammaglobulinemia)病人发生尿道炎和关节炎,还可能是非淋菌性尿道炎的重要病原;侵入支原体(*M. penetrans*)与同性恋活动高度相关,已从艾滋病者尿中检出此物;狸猫支原体(*M. felis*)已从低丙球血症患者中发现一例由其所致脓毒性关节炎;艾氏支原体(*M. edwardii*)已使一例艾滋病患者发生败血病;精氨酸支原体(*M. arginini*)为支原体的动物株,但已由免疫功能抑制的淋巴瘤病人中,发现由其所致败血症和肺炎。像发酵支原体一样,也对红霉素耐药,故如想到这种支原体,亦应以四环素治疗(表 304-3)。人类其他支原体(见 304-1)目前都被认为是共生物。

近来人们的关注焦点,集中在支原体与人免疫缺陷病毒(HIV)的关系上。有几种支原体被认为可能对 HIV 起辅因子作用,如发酵支原体、生殖道支原体、

表 304-4

成人支原体感染的抗生素疗法

药物	口服	静脉注射
多西环素	首日 200 mg,以后每日 100 mg	同口服量
四环素	250 ~ 500 mg q6h	125 ~ 500 mg q6 ~ 12h
红霉素	250 ~ 500 mg q6h	同口服量
阿奇霉素	首日 500 mg,以后每日 250 mg	500 mg/d × 2;以后 500 mg 口服 qd
克拉霉素	250 ~ 500 mg q12h	—
克林霉素	150 ~ 450 mg q6h	150 ~ 900 mg q6 ~ 8h
加替沙星	400 mg/d	同口服量
左氧氟沙星	500 mg/d	同口服量
莫昔沙星	400 mg/d	—

梨形支原体、侵入支原体等，皆已从HIV感染者中分离到，有强烈免疫调节作用。性事活跃的男子（约45%）和女子（约75%），生殖道中皆有解脲脲原体（*Ureaplasma urealyticum*）移生（第345章）。成人可能引起非淋尿道炎，以及输卵管炎和盆腔炎；在生殖泌尿道外，则可感染关节（特别是低丙球血症者）、移植处和手术创口。对新生儿，它与绒膜羊膜炎（chorioamnionitis）和早产儿的慢性肺病有关，但与早产关系不密切，妊娠期间通过治疗清除此物，亦未使早产及低体重出生率减少。儿童有些急性呼吸道病可能与此有关。治疗首选四环素，红霉素（可能还有喹诺酮）备选（表304-3）。

推荐阅读

Baker AS, Ruoff KL, Madoff S. Isolation of Mycoplasma species from a patient with seal finger. Clin Infect Dis, 1998, 27: 1168 – 1170.

作者等从一例海豹指病人分离到支原体，也使支原体在此症发生中的作用得到明确印证。

Hyde TB, Gilbert M, Schwartz SB, et al. Azithromycin prophylaxis during a hospital outbreak of Mycoplasma pneumoniae pneumonia. J Infect Dis, 2001, 183: 907 – 912.

本文证明：在医院一次肺炎支原体肺炎暴发性流行中，阿奇霉素预防此症确有良效。

Sotgiu S, Pugliatti M, Rosati G, et al. Neurological disorders associated with Mycoplasma pneumoniae infection. Eur J Neurology, 2003, 10: 165 – 168.

报道3例与肺炎支原体感染有关的神经性病变，总结当前对这类病变涉及范围和发病机制的认识。

（王贤才，郭景甫 译；曾汉英，毛谦德，梁黎 校）

第305章

革兰阴性需氧杆菌所致肺炎

Lisa L. Dever
Waldenar G. Johanson, Jr

革兰阴性肠杆菌(GNB)对素称健康的宿主很少引起肺炎。这些细菌并非毒性很强的呼吸道病原体,而是只侵害已因急或慢性疾病使防御功能受到削弱的个体。肺炎可能是在社区获得的,此时病人往往都有慢性基础病变如慢性阻塞性肺病,末期肝、肾病等,也可能是癌症。但GNB所致肺炎更常见的是在医院获得的,患者一般都病情危重,常已插管以呼吸机维持。

发生机制

GNB肺炎通常是因吸入污染的口咽分泌物所致,细菌此前已先在呼吸道或上消化道移生。正常人上呼吸道有GNB移生的不到10%,但在急或慢性病患者中移生率大为增高。健康者接受择期性手术,术后24小时内,移生率即由原几为零剧增至35%~50%。同样,病人进入ICU后不出数日,移生率亦近50%。这会使病人对移生的易感性大为增加,而移生的微生物并非病人口咽原有菌丛,则是这些感染的重要特征。

移生GNB来源不一。最常见的情况是:病人粪中菌丛在口咽部出现。应用抗生素造成的强烈选择压力,使得移居口咽的微生物很可能是耐药菌株。医院里病人间传播微生物的情况已被一再证实,一般是通过医护人员的手,因此接触每一位病人后洗手,限制此型传播极为有效。外界无生命器材如呼吸治疗机及药物污染,可使同一微生物向很多病人移生。因此必须始终保持高度警觉,及时检查这类事件,鉴定来源。现在已能通过分子定型(molecular typing)技术,确认特定微生物的同一性,研究ICU内GNB的流行病学态势。据最近研究资料,病人对病人传播和共源性突发事件现在都已罕见。多个病人感染类似微生物时,大多反映抗菌治疗压力对耐药菌株的选择。而导致ICU病人有多重耐药GNB移生的最重要因素就是此前应用的抗生素。

如以能对健康者构成感染作为界定致病性的合理标准,则向人体移生的多种需氧GNB中,真能归类为呼吸道病原体的只有流感杆菌。其他所有加在一起,包括肠杆菌科(大肠杆菌、克雷伯菌、肠杆菌、沙雷菌、变形杆菌)、假单胞菌和不动杆菌等,只占社会获得的肺炎10%~20%,而且几乎只见于有严重基础病变的患者。克雷伯菌属的7个菌种中,只有肺炎克雷伯菌和催产克雷伯菌(*K. oxytoca*)能引起肺炎,肺炎克雷伯菌所致感染常见得多。

克雷伯菌所致肺炎与其他GNB所致肺炎分开,是由于历史性原因。最初人们发现该菌作为肺的病原体,由它引起的肺炎不同于肺炎球菌引起的肺炎,特别是早期治疗措施对之无效,对酗酒男子常引起上叶肺炎。但是早年文献中描述的克雷伯菌肺炎的典型征象,如葡萄酱样痰(血与黏液的混合物)、上叶实变所致叶间裂膨出和"慢性空洞性肺炎"综合征等,现皆罕见。克雷伯菌虽仍为肺的重要病原体,但由他所致病变,临床上与其他需氧GNB无从区别,可知克雷伯菌感染的治疗与其他需氧GNB感染的治疗是相似的。

临床表现

GNB肺炎可能是社会获得的,也可能为院内感染。社会获得的GNB肺炎,患者几乎都有严重慢性基础性病变,主要如慢性阻塞性肺病、酒精中毒及恶性损害,病情一般都很重。GNB所致院内肺炎主要发生在严重急性病患者,是否同时伴有慢性基础性病

变不定。因此这些感染最常见于手术后病人和由于其他原因而需接受重症护理的病人。感染的临床表现受伴随病变性质的影响。

社会获得的 GNB 肺炎与所有细菌性肺炎一样，都有发热、咳嗽、脓痰、胸痛和气短等症状。起病常为突发性，系统症候突出，如意识混浊、呕吐、低血压等。体检多数病例都有啰音，但致密实变体征则罕见。约 15% ~20% 病例有胸水。胸片浸润可见于任何肺叶，约 1/3 病例为双侧性。空洞形成虽以克雷伯菌所致肺炎最为常见，但假单胞菌感染时亦常见，偶亦见于其他细菌感染时。实验室检查白细胞增多或减少不一，但皆有明显核左移。白细胞减少为预后不良征兆。

GNB 所致院内肺炎可以社会获得肺炎类似的暴发性形式出现，但更多是病程徐缓而病情进展似难宽息。患者常陷于呼吸衰竭境地，插管并接受机械呼吸。开始是在口咽部发现 GNB 移生。数日后出现在气管分泌物中，中性粒细胞数不断增加。患者终至发热，胸片出现新的浸润阴影，低氧血症发展加剧。另一常见表现为术后第 2 ~3 日发热。手术后肺炎最常见于胸外侧切开术（特别是胸腹联合手术）及上腹部手术后。原已病情严重的病人发生 GNB 院内肺炎，常有多脏器衰竭症候。由于种种原因，这些病人在呼吸道有新 GNB 出现时，往往正在接受抗生素治疗。因此细菌对所在医院常用抗菌药物多已耐药，所获院内菌株可能为不动杆菌、假单胞菌及寡嗜单胞菌类。现知这些和其他很多细菌，几乎对医院所有常用抗菌药都有高度耐药性。

与 GNB 菌血症有关的临床病程每况愈下，一般不是 GNB 肺炎所致。此时的肺浸润一般是反映非心源性肺水肿或成人呼吸窘迫综合征（ARDS）（第 99 章 ~ 第 100 章），而非真是肺炎，菌血症亦非肺源性，而是来自胃肠或尿路。

诊断

确定肺炎是 GNB 所致成为临床难题，主要是因为它们在气道近端即有移生。也就是说，病情危重病人无论有无肺炎，也无论肺炎是否为 GNB 所致，都常有 GNB 存在。社会获得感染的病人中，20% ~30% 血培养阳性，但院内肺炎阳性率只有 8%。虽然如此，由于阳性血培养对病原菌及其药敏性的确定，意义至大，因此疑为 GNB 肺炎的病例，血培养皆不可少。同样，虽然一般皆无胸膜渗出，但考虑到胸水培养的阳性率可达 30%，因此如放射线检查确定有一定数量胸水，应作诊断性胸腔穿刺。

诊断和治疗途径归纳如图 305-1。如根据临床情况疑为 GNB 肺炎，必须就介入性取样还是经验性治疗立即作出抉择。大多数社会获得性肺炎和很多院内感染的病例，都会选择经验性治疗，也是很合逻辑的。但如经验治疗 72 小时后仍未收效，就应高度考虑介入性取样。重要的是经验选择的抗生素治疗方案，也有机会使自己得到证实。不断改变抗生素的作法，只能使微生物学研究收获甚微。反之，如在同一治疗 72 小时后作介入性检查，任何持续存在的细菌对经验治疗都可能是耐药的，因此可以作出知情选择，改用替代方案。介入性取样即以光纤支气管镜作支气管肺泡灌洗（BAL）和保护性刷拭取样（PSB）。BAL 取样离心后，细菌团染色，检查被吞噬的细菌。如 7% 以上细胞含菌，提示病人很可能有肺炎，革兰染色则是病原菌的有力证据。细菌定量培养 BAL > 10^4/mL 或 PSB > 10^3/mL 即为阳性，肺炎可能性很大。新有发热，白细胞增多，胸片上有新浸润的机械通气病人中，符合这些微生物感染条件的不到一半；如果病人情况并非如此，即可安全停用抗菌疗法。另一方面，约半数 BAL 或 PSB 培养阳性病人，经查为多微生物感染，此时所有达到显著浓度的微生物都要治疗，不容偏废。如不能立即作支气管镜检查，可通过盲插的气管导管，取远端肺样，这样取得的 BAL 结果，与支气管镜检查几乎同样可靠。

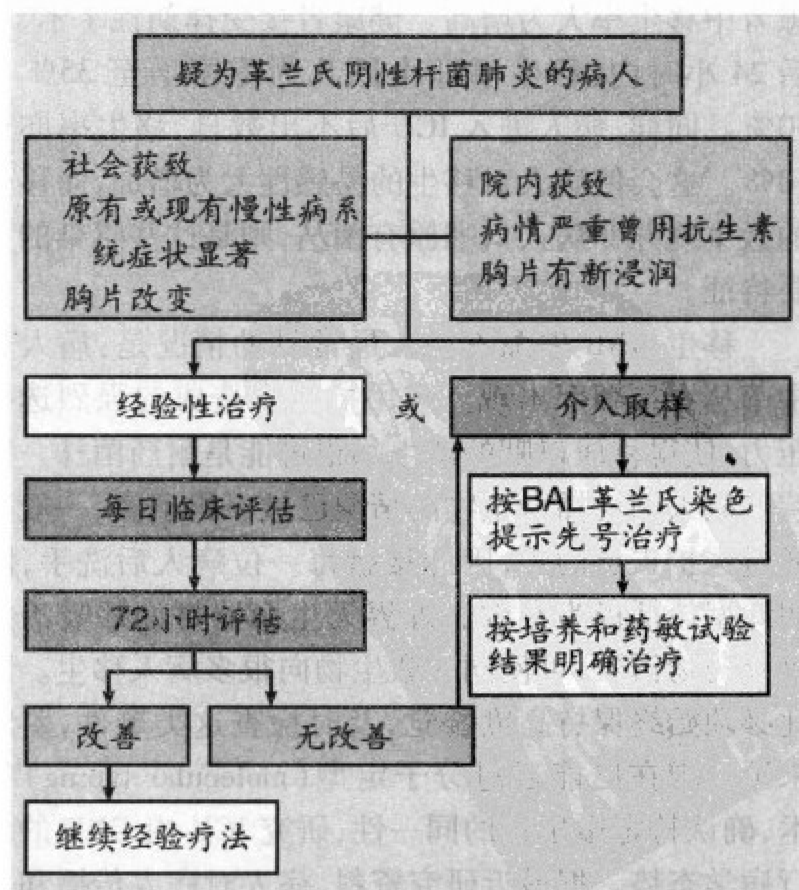


图 305-1　疑为革兰阴性杆菌肺炎病人的诊疗途径。

试图以其他方法诊断GNB肺感染尚未取得成功。举例说,气管分泌物内毒素定量就不比分泌物革兰染色更为敏感,而痰中有弹力纤维对GNB肺感染虽有高度特异性,但革兰阳性感染时即无此物。

治疗

对GNB感染易感的病人,遭遇毒性更烈细菌如球菌、嗜血杆菌及金葡菌等所致肺感染的风险更大。院内感染的肺炎常分为住院早期发生的和住院72小时后发生的两类,因为两者病原微生物有很大不同。早期发生的肺炎主要是呼吸道常见病原体引起的,而晚期发生的肺炎主要是GNB及其他对抗生素耐药细菌所致。与医院环境接触时间长短虽说重要,但最重要的还是抗生素应用形成的选择压力。因此尽管痰中有GNB存在,这些肺炎特别是在院外获得的或在未用抗生素治疗情况下发生的肺炎,初期治疗都须覆盖呼吸道常见病原体。院内肺炎早期治疗可使死亡率减低,因此要强调治疗不容宕延的重要性。疑为GNB肺炎病人,治疗选项见表305-1。

既往已作抗菌治疗,可使院内感染的治疗更为困难,药敏试验是至关重要的。但在药敏测试得出结果前,一般都要启动经验治疗。选择合适治疗时要考虑的因素包括当地耐药态势、过去培养和此前治疗情况。如有些医院里,金葡菌对庆大霉素的耐药性可能已达50%。如根据临床情况(呼吸衰竭,中性粒细胞缺乏),高度提示铜绿假单胞菌感染,则以一种对假单胞菌有效的β-内酰胺或氟喹诺酮治疗的同时,应再增加一种氨基糖苷(表305-1)。一般常选用阿米卡星(amikacin),因为对此药发生耐药的还较少。氨基糖苷每天用药1次,与每日多次用药疗效相当而肾脏毒性可能较小。肾功能障碍者剂量须酌为调整。

表305-1

革兰阴性杆菌所致肺炎的经验治疗*

临床情况	举例	可能为革兰阴性病原体	推荐疗法*
社会获致	内在慢性病	肠道革兰阴性杆菌,流感杆菌加呼吸道常见病原体	头孢曲松2 g q24h 左氧氟沙星750 mg q24h 哌拉西林/三唑巴坦3.375 g q6h 替卡西林/克拉维酸3.1 g q4h
	酒精中毒	肺炎克雷伯菌	同上
	慢性阻塞性肺病,囊状纤维化	铜绿假单胞菌,嗜麦芽寡嗜单胞菌,葱头伯克菌	头孢他啶2 g q8h 环丙沙星400 mg q8~12h 替卡西林/克拉维酸3.1 g q4h 高度疑为嗜麦芽寡嗜单胞菌或葱头伯克菌时以上各项另加TMP-SMZ
	接近溺毙	嗜水气单胞菌	环丙沙星400 mg q12h 头孢曲松2g q24h
院内获致	近期住院(<72小时)	肠道革兰阴性杆菌,流感杆菌加呼吸道常见病原体	头孢曲松2 g q24h 左氧氟沙星750 mg q24h 替卡西林/克拉维酸3.1 g q4h 哌拉西林/三唑巴坦3.375 g q6h
	呼吸器维持病人	同上加铜绿假单胞菌,不动杆菌及其他非肠道革兰阴性杆菌	头孢吡肟2 g q8-12h 头孢他啶2 g q8h 哌拉西林/三唑巴坦4.5 g q6h 亚胺培南/西司他汀500 mg q6h 环丙沙星400 mg q8h 疑为革兰阴性耐药菌时强烈建议联合疗法(如抗假单胞菌β-内酰胺[†]加氨基糖苷[‡]或氟喹诺酮[‖])

*肾功能不正常时须按肾衰竭程度酌调剂量。

[†]头孢他啶(ceftazidime),头孢吡肟(cefepime),替卡西林(ticarcillin),哌拉西林(piperacillin),氨曲南(aztreonam),亚胺培南(imipenam)/西司他汀(cilastatin)。

[‡]庆大霉素和妥布霉素剂量是5 mg/kg q24h;阿米卡星为15 mg/kg q24h。

[‖]环丙沙星对铜绿假单胞菌最有效。

前瞻性研究证明:以介入性取样技术确定病原菌时发现:约73%精心挑选的经验治疗方案是不够稳妥的,原因是:单一或多种微生物感染中耐药菌株的存在;院内感染的肺炎中,约40%为多菌感染。但在病原菌被鉴定并已获悉药敏情况后,即可调整用药,优化抗生素治疗。最好是选用抗菌谱窄、毒性小而对肺的透入性最佳的抗生素。中性粒细胞缺乏和病情危重患者,由耐药菌(如铜绿假单胞菌、黏质沙雷菌、不动杆菌)所致肺炎,应以一种适当β-内酰胺和一种氨基糖苷,继续联合治疗。疗程长短须由临床反应决定,但一般最少皆须持续1~2周。如按图305-1流程已作介入性取样,结果提示肺无明显感染,如别无其他用药指征,抗生素即可停用。

预后

机械通气病人中,发生院内肺炎的约17%~60%,总体死亡率在50%以上,相关死亡率约20%~30%。多种耐药菌特别是铜绿假单胞菌、嗜麦芽寡嗜单胞菌、包氏不动杆菌(*acinebacter baumanni*)和抗甲氧西林金葡菌等所致肺炎,死亡率明显为高。很多研究以抗菌疗法是否充分,比较GNB肺炎转归,发现治疗充分的,总体死亡率大多是减低的。有些研究中,虽经适当治疗,死亡率仍未减低,是因为对很多病人来说,基础病变已是决定存亡的主要因素。如病情尚有生机,早期应用可以覆盖肺内所有细菌的广谱治疗,甚为重要。

并发症

GNB所致肺炎比其他肺炎更易发生一种以上并发症。重要并发症有脓胸、肺坏死、重复感染、多脏器衰竭等;感染向它处转移接种则为罕见并发症。

GNB肺炎病人中,合并脓胸的可能多达30%。诊断脓胸的条件,除有肉眼可见的脓液外,还须由革兰染色发现细菌,胸水pH <7.2,或胸水中白细胞 >30 000/dL。以上各条都说明有一单由抗菌药不能收效的病变,一般尚须配合胸腔引流。因此如有必须考虑引流的胸水聚集,称之为**复杂性胸膜渗漏**(complicated effusion)比**脓胸**(empyma)更好。复杂性胸膜渗漏的存在,如未被发现并作有效治疗,病人一般是不能得到恢复的。GNB病人在治疗期间,如有提示病情继续存在的症候如发热、白细胞继续增多,并有多脏器衰竭出现,即应想到复杂性胸膜渗漏。如立位的后前与侧位胸片发现胸水,即应作胸腔穿刺,抽得胸水作pH和葡萄糖测定、白细胞计数、革兰染色,并作需氧与厌氧菌培养,当有所获。

如胸水性质为复杂渗漏,应立即考虑胸壁切开插管引流。其他疗法(主要是反复胸腔穿刺抽吸)收效较差,是由于胸腔多房化。插管引流未效又不能作较大手术的病人,可做手术引流,即局部切除上覆肋骨,以作成较大引流道,如单纯引流加抗菌疗法,感染仍无受控迹象,可能须作胸膜外纤维剥脱术(decortication)。这类病人除继续发热及白细胞增多外,胸膜渗漏的放射线征亦继续存在。手术时可见胸腔分割为多个小脓腔。进行这样的手术干预,皆须细加权衡,审慎决定,因为病人一般都已病情深重,任何类型手术条件都堪忧虑,而另一方面,不对胸腔充分引流,又难以恢复。

大量肺组织坏死是为**肺坏疽**(lung gangrene),因将迅速发生肺空洞,并有明显系统性中毒症状,尸检可见大量肺组织已丧失生机。有时整个肺似在数日内消融,留下多个空洞和气液平面。所有常见GNB都能发生这种并发症,肺炎克雷伯菌及铜绿假单胞菌似更多见。肺坏死可能是这些细菌的细胞外产物引起的。如铜绿假单胞菌能产生很多"毒力因子"(virulence fators),包括外毒素A、胞外酶S(exoenzyme S)、弹力蛋白酶、中性蛋白酶等。但肺炎克雷伯菌没有这些产物,因此它是如何造成肺坏死的,现仍未详。肺组织大量坏死可继以大咯血,肺实质大量破坏、引流不畅可使化脓持续不已,或因坏死性病变溃破胸膜而形成支气管胸膜瘘。后面这种情况须立即放置胸管,以处理同时发生的气胸。但大量肺坏死的确切治疗是切除受累肺叶。

合并GNB肺炎的重病患者发生多脏器衰竭,分析评估实甚困难。主要问题往往是:新发并发症如少尿(oliguria)是由于基础病变,还是当前治疗或感染所致,即甚难判定。多脏器功能失常的各项常见症候,如肝功能衰竭,急性肾衰竭,造血功能失常,上消化道出血,意识状态改变等,都可能是多因素造成的,而用于GNB肺炎治疗的抗菌药,亦可酿成泰半。对此治疗上的指导原则是严厉治疗感染,危及生命的并发症一旦发生,立即矫治。

GNB治疗期间可能发生重复感染(superinfections),正像在原有肺炎基础上可以重复感染GNB肺

炎一样。治疗肺炎不能防止其他GNB或真菌对口咽及气管支气管树的移生。因此临床医生常常面对病人分泌物中新发现微生物的评估问题。对此的处置原则是立即治疗而不是等待培养结果。如治疗收效良好,病情出现改善,新得培养结果亦可暂时置之不论。但如培养结果与临床病情恶化符合,则须重新考虑,修改治疗方案。

推荐阅读

Arancibia F, Torsten TT, Santiago E, et al. Community-acquired pneumonia due to gram-negative bacteria and *Pseudomonas aerugionsa*: Incidence, risk, and prognosis. Arch Intern Med, 2002, 162: 1849 - 1858.

有关革兰阴性细菌和铜绿假单胞菌所致社会获得性肺炎发生率、危险因素和预后的大规模前瞻性研究,患者都是住院病人,发生GNB肺炎的11%,与死亡无关。

Cook D. Ventilator associated pneumonia: Perspectives on the burden of illness. Intensive Care Med, 2000, 26(Suppl 1): 31 - 37.

复习有关院内肺炎的大量文献,对危险因素、诊断和转归等方面,皆有精彩评述。

Fiel S. Gudelines and critical pathways for severe hospital-acquired pneumonia. Chest, 2001, 119(2 Suppl.): 412 - 418.

正确实施经验疗法须了解当地微生物耐药态势。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,巢时霖,梁黎 校)

第 306 章

吸入性肺炎

Lisa L. Dever
Waldemar G. Johanson, Jr

口咽分泌物吸入肺内，是很多肺病发生机制中的关键环节。有关这方面的重要综合征，大多在本书其他章节中讨论：如胃酸吸入（第 92 章），厌氧菌性肺炎和肺脓肿（第 93 章），类脂性肺炎（第 92 章），烃吸入（第 90 章）等。大多数细菌性肺炎都是吸入少量分泌物引起的，此即所谓**微量吸入**（microaspiration），正常人睡眠中即有此情形。本章要着重讨论的是一不常见但很困难的问题，即因反复吸入口咽分泌物所致复发性细菌性肺炎。这样的肺炎临床即表现为屡见以发热、脓痰和胸片出现新浸润为特征的病变，患者已知或疑有口咽分泌物的慢性吸入。

病因

有此问题的患者，大多在吞咽及意识水平方面存在问题，常见诱发因素如食管癌合并梗阻，气管支气管瘘（常发生在癌症治疗后），以及累及吞咽的神经性疾病等。后者最常见的原因肯定是脑卒中，但也可能是肌萎缩性侧索硬化（amyotrophic lateral sclerosis）（包括延髓性麻痹〈bulbar palsy〉）、多发性硬化（multiple sclerosis）和肌病（myopathies）。食管反流病人夜间屡发胃内容吸入，是咽下功能正常病人可能发生此症的代表。

由于神经或肌病性原因影响咽下功能的，在病人试图饮水时表现最为突出，而由梗阻所致咽下困难，则皆以吞咽固体食物时最为显著。因此咽部存在肌肉神经缺陷的病人一再吸入口咽分泌物是不足为奇的。食管梗阻病人分泌物存积于梗阻的近端而被吸入，夜间尤甚。胃内容正常是无菌的，但回流吸入胃内容时，必然还会带有一定数量的口咽分泌物。

正常人睡眠中虽能吸入少量口咽分泌物，但不致发生复发性肺炎。他们与屡有此症发生的病人，区别也许在于吸入量的多少和慢性基础性病变之有无上；分泌物中移生菌丛的不同，可能也有关系。

细菌学

吸入性肺炎（aspiration pneumonia）常为多菌性，细菌病原受发生地点（如社区，疗养院所，医院）和情况（如曾用抗生素，牙卫生情况差，内在疾病）等影响。口咽分泌物污染重，每毫升含需氧菌约 $10^6 \sim 10^8$，厌氧菌更多，约 10 倍于此。它们对正常宿主的侵袭性虽一般甚微，但正常人分泌物中也有高度致病性微生物如肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、流感嗜血杆菌等，如被吸入，即可引起肺炎。肠道革兰阴性杆菌和铜绿假单胞菌（*Pseudomonas aeruginosa*）更易移生到住院和重症患者上气道，成为这些病人肺炎的病原。口腔厌氧菌最常涉及的是厌氧和微需氧链球菌，核粒梭杆菌（*Fusobacterium nucleatum*），普雷沃菌（*Prevotella*），拟杆菌（*Bacteroides*）等。厌氧菌在吸入性肺炎发生机制中究竟有何作用，不时有人质疑，主要是由于培养时很难发现这类细菌。但是以最利于厌氧菌检查的技术进行研究，已一再证明厌氧菌在这些感染中必不可少的作用。厌氧菌感染环境是高度特异性的，需要该处所有细菌共同营造。只是对其中某些细菌有效的治疗也能收效，就是由于细胞的相互依存性。

临床表现

与吸入有关的复发性肺炎，一般不是急性、暴发性病变，而是表现为一段时间里的进行性发热、脓痰、

表 306-1

慢性吸入的诊断检查

检查	发现
电影 X 线摄影	会厌谷或梨形窝潴留;咽部通过时间迟延*;造影剂通过喉部†
核素成像	气管上活性*;肺上活性†
食管 pH 监测	食管上段夜间 pH 减低
支气管镜检查	支气管炎症;载脂巨噬细胞†

*与肺炎风险增高有相关性。

†确诊吸入。

气短和系统性症状(如纳差、不适等)。

体检所见与基础病变有关,肺低垂部位可有粗糙的干鸣。有无实变体征及啰音不定。发热及白细胞增多常见。胸片可见程度不同的浸润,以低垂部位为重,即肺下叶后面和上叶后段。胸水少有,除非已有厌氧菌感染。

诊断

首先是要根据病人内在基础病变,保持高度警觉。检查咽黏膜敏感性和咽反射力度,是体检的重要内容。观察病人咽水情况,也能获得重要信息。气管分泌物中如有食物粒,即为吸入的证明。接受肠饲病人,分泌物中有葡萄糖存在,是床边即可测试发现的。由于正常分泌物中不会有葡萄糖检出,故如阳性对分泌物即为高度特异性。膳食中脂类被吞噬细胞所噬,即可在细胞内形成大沉积物,有人认为这些含脂巨噬细胞半定量有助于复发性吸入的诊断。患者痰为高度脓性,革兰染色所见细菌种类繁多。培养为上呼吸道菌丛,临床医生要关注的是:哪几种病原菌是应予治疗的。但培养还是有益的,因为细菌药敏情况可能是指导治疗所必需的。介入性取样(支气管肺泡灌洗和保护性刷拭取样)不是常规检查项目。血培养很少阳性。

诊断复发性吸入尚有可疑时,还有几种检查技术可用(表 306-1)。让病人吞咽水溶性稀造影剂作放射电影照相术(cineradiography),可以发现吞咽异常,还可能实际看到吸入情况。检查时不可用稠厚钡剂,因为吸入这样的化合物会使病情更为复杂,而且以稠厚溶液发现咽下困难也更不易。咽部通过时间延长,可能是对以后发生肺炎的最佳提示。放射性核素涎腺造影(radionuclide salivagram)作用亦同,尤宜于儿童,因可减少放射接触。如发现咽后和喉部感觉障碍,亦高度提示以后会发生吸入,与上述检查联合应用时更为可靠。

表 306-2

吸入性肺炎的经验治疗

临床情况	举例	可能病原体	推荐治疗
既往健康者的急性病变	初次发作的青年人	正常口咽菌丛包括厌氧菌	阿莫西林-克拉维酸 875 mg 口服 q12h(如治疗开始早) 氨苄西林-舒巴坦 3 g IV q6h 克林霉素 900 mg IV q8h
有慢性病基础者的急性病变	有慢性肝病的乙醇中毒者神志模糊并有呕吐	正常口咽菌丛,肺炎克雷伯菌,其他肠道杆菌	氨苄西林-舒巴坦 3 g IV q6h 头孢西丁 2 g IV q6h 加替沙星或莫西沙星 400 mg IV qd
重病住院病人的急性病变	以呼吸机维持并有大量呼吸道分泌物的病人	同上加金葡菌,铜绿假单胞菌,不动杆菌及其他非肠道革兰阴性杆菌	哌拉西林-三唑巴坦 3.375 g IV q6h 替卡西林-克拉维酸 3.1 g IV q6h 亚胺培南 500 mg IV q6h 克林霉素 900 mg IV q8h 加环丙沙星 400 mg q12h 或氨曲南 1~2 g q8h 疑为甲氧西林耐药金葡菌时考虑加用万古霉素 1 g q12h 疑为高度耐药革兰阴性杆菌时建议联合治疗,如抗假单胞菌 β-内酰胺加氨基糖苷或氟喹诺酮
神经肌肉病或其他咽下障碍者的复发性吸入	多次脑卒中、咽反射缺失老人	同上各种,常为多菌性	同上,尤须强调防止以后再发

食管反流与肺炎间的关系,可能很难确定。如根据临床情况疑有吸入,则可由睡眠时监测食管上段pH来证实。返流进入食管上段时,将出现pH突发减低,很易由长时事项记录器(long-term event recorder)录得,翌晨分析。但是前瞻性研究证明:预测哪些病人会发生吸入性肺炎是很难的,除非是情况已极明显,可知吸入不一定都会发生临床肺炎。

治疗

初期抗生素治疗须能覆盖以病人临床情况最可能涉及的病原体。通常都须以一种药物或联合治疗取得广谱覆盖(表306-2),以后再根据培养和药敏试验结果以及临床效验,调整治疗。还须加强支持疗法,包括严格的气管支气管清洗等。营养问题亦不可忽视,尽管很多病人都会遇到困难。营养缺失未引起必要重视,是这些病人发生顽固并常是致命性并发症的常见原因。多数病人都须作胃或空肠造口术(手术或内镜下实施),以维持适当营养。

很多晚期神经或癌症患者,治疗一两次吸入性肺炎,同时不经口腔提供适量液体和热量摄入,就足以在剩下的数月中,为病人保持生命质量。临床真正面对的难题,是虽会吸入自己涎液,但只要防止肺炎,就能稳定度过数年的病人。但是即使作套囊气管切开插管,也不能防止这些病人的肺炎,因为分泌物仍会在套囊周围挤出(milking)。为此还已提出很多手术疗法,包括结扎腮腺和颌下腺导管,把喉与气管分开,手术缝合喉[①],当然还要作气管切开术。只有使分泌物入喉被彻底切断,才有可能使这些病人中有些人的肺炎得到防止。

---

① 原文为 surgical closure of laryngeal apperature,似误。

——译者

推荐阅读

Hadjikoutis S, Wiles CM. Respiratory complications related to bulbar dysfunction in motor neuron disease. Acta Neurol Scand, 2001, 103: 207 – 213.

运动神经元病时与延髓功能失常有关的呼吸道并发症。作者等强调运动神经元病与呼吸并发症的相互影响,而不只是复发性吸入性肺炎问题。延髓性肌无力和分泌物局部聚集,都是提示呼吸并发症的有力依据。

Johanson WG, Dever LL. Nosocomial pneumonia. Intensive Care Med, 2003, 29: 23 – 29.

院内肺炎综述,强调微量吸入的重要性。

McClave S, DeMeo MT, DeLegge MH, et al. North American Summit on aspiration in the critically ill patients: Consensus Statement. J Parenter Enteral Nutr, 2002, 26: S80 – S85.

本文是重症营养方面专家组讨论得出的一致意见,引人瞩目的是他们建议放弃以葡萄糖氧化酶纸条和食物蓝变的方法监测肠饲时的吸入。

Wang D, Dulguerov P. Laryngeal diversion and tracheotracheal speech fistula for chronic aspiration. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2000, 109: 602 – 604.

由于外科技术的进步,经过精心选择的病人在以手术方法预防吸入时,已能做到不一定会丧失语言功能。

(王贤才 译;宁敏磊,梁黎 校)

第307章
军团菌病

Paul H. Edelstein

定义

“军团菌病”(legionellosis)是指军团菌属细菌所致感染,最重要的是肺炎,即“军团病”(legionnaires disease)。军团菌还能感染人体其他部位,一般是以脓肿出现,可能是军团病的一部分,也可能不同于军团病。庞蒂亚克热①为一自限性轻型热病,可能是军团菌所致,但尚未证实。

历史

军团病最初是因1976年美国军团②在费城开会时的一场肺炎流行而发现的,这场暴发性流行共发生221例肺炎,死亡34例。美国疾病控制和预防中心(CDC)专家Chales McDade和William Shepard确定此病应是一种“新发现”的细菌引起的,该菌即被命名为嗜肺军团菌(*Legionella pneumophila*)。但无论军团病还是军团菌,都不是新的。最先证实的军团病流行事件,是1957年在明尼苏达州一家大型肉联厂(meat packing plant)发生的,而首先分离到此菌的报告是在1943年。实际上,1976年以前,就已分离到3株不同的军团菌,只是当时以为它们是立克次体样微生物。还有几场病因未详的肺炎流行,包括1974年在费城的一次,此后也被认为是军团病。

细菌学

迄今已发现45种军团菌。其中约半数是由军团病患者分离到的,另约一半只是从环境中分离到。最常致病的是嗜肺军团菌、麦克达德军团菌(*L. micdadei*)、波兹曼军团菌(*L. bozemanii*)、杜氏军团菌(*L. dumoffii*)和长滩军团菌(*L. longbeachae*)。嗜肺军团菌已发现16个血清群(serogroups),还有几种有2个血清群。非免疫功能缺陷宿主的军团病,70%~90%都是嗜肺军团菌血清群1引起的。麦克达德军团菌可能是军团病居第二位的常见病原,患者多为免疫功能缺损者。

军团菌是革兰阴性专性需氧小杆菌,由于对L-半胱氨酸的绝对需要性,培养军团菌须用复合生长基质。在添加铁、L-半胱氨酸和α-酮戊二酸的缓冲碳酵母浸膏(buffered charcoal yeast extract)基质中生长最佳,而在常规细菌基质如胰酶解酪蛋白(trypticase)大豆肉汤琼脂、MacConkey琼脂及未增补巧克力琼脂中都不能生长。通常栖息于天然和治理过的水体如湖泊、池塘及自来水中。热水中浓度最高,特别是热水器、热水卫生设备和冷却塔中。此菌似为淡水阿米巴如哈氏阿米巴(*Hartmannella*)和棘阿米巴(*Acanthamoeba*)的专门或兼性寄生物,人类很可能只是它们的偶见宿主(accidental host)。

已从嗜肺军团菌鉴定到很多细菌毒力基因,几乎都能控制细菌在巨噬细胞中的生长。这些毒力基因中,最重要的似为*dot/icm*组。

发病机制

获得军团病是由于吸入含军团菌的气雾,或因污

①Pontiac fever,庞蒂亚克,地名,在美国密歇根州(北纬44.38,东经8.22)。

②American Legion,美国退伍军人组织之一。

——译者

染水呛入肺内。污染的气溶胶可来自增湿器、漩涡浴(whirlpool bath)、淋浴龙头、人造喷泉、呼吸治疗机、工业冷却水和冷却塔及其他热水源。管道系统和冷却塔中污染水形成的气溶胶(aerosols),是感染的最常见来源。吸入的军团菌被肺泡巨噬细胞吞噬,但不能杀死该菌。细菌在吞噬体(phagosome)中繁殖,最终即由繁殖中细菌诱导凋亡(apoptosis)或产生细胞毒素,杀死巨噬细胞。以后在另一巨噬细胞中,开始另一轮细胞内感染周期。如此细菌持续增殖不已,感染发生2~10日后,终因肺损害发生症状。巨噬细胞和淋巴细胞产生的细胞因子(如干扰素-γ)可使细菌摄取和增殖受到限制。自然杀伤细胞和淋巴因子激活的杀伤细胞似能使受染的巨噬细胞溶解,阻断细胞内感染周期。多形核吞噬细胞起何作用尚不详,可能在清除细菌中也有一定作用,特别是被白介素-2和肿瘤坏死因子激活后。抗体在宿主免疫或防御中似作用甚微,T淋巴细胞则在免疫过程中起主导作用。肺损害确切机制仍未充分明了,可能是由于细菌毒素或感染的免疫反应,也可能是两种因素都有。细菌可经淋巴系统和血流向肺外传播,在血中可能是由受染单核细胞传播的。肺炎产生系统效应的机制亦未详,可能是细菌感染播散、毒素影响或宿主因素如肿瘤坏死因子的作用。

庞蒂亚克热的发生机制仍待澄清。患者因吸入被很多不同类型细菌(包括军团菌)污染的水而发生此症。潜伏期12~36小时,这个时间对细菌感染和繁殖都太短了。也可能是水中的细菌或真菌毒素引起此病的,即与关系密切的"增湿器热"(humidifier fever)相似。还有一种可能,即对水中多种微生物中一种以上的免疫反应所致。多数患者都有污染水中所含军团菌的抗体,但这种免疫反应意义何在仍未明了。

流行病学

军团病世界各地都有,但主要见于技术发达国家。发展中国家报道的病例很少,也许是由于诊断条件有限,也可能是由于空调和复杂管道系统应用不多。正常儿童鲜有此症。获得军团病的主要危险因素见表307-1。艾滋病患者虽然感染此病的风险增加,但实际发生此病的很少。男子发生军团病比女子高出1倍,但在几起军团病流行中未见有此差别。尚无可靠证据证明军团病能在人际间传播。

表 307-1

军团病的危险因素

宿主系统及局部防御功能改变
应用糖皮质激素或Cushing病(5~10)*
胞毒性化学治疗(5)
抽烟(2~5)
糖尿病(2)
男性或年龄>50岁(>2)
艾滋病(40)
实体脏器移植的免疫抑制疗法(>2)
慢性心、疾病(>1)
需做透析的肾衰竭(20)
肺或血癌(特别是毛细胞白血病)(7~20)
与外界军团菌接触机会增多
近期出国旅游(2)
应用当地井水(1)
近期在家或在外做过管道工(2)
接触保养不良的温泉盆浴
近期手术操作

*括号中位数字是与无此风险者比较的获得军团病相对风险程度(已知者列出)。

军团病流行可以发端于一座建筑物或地区。如旅馆住客、医院门诊和住院病人以及企事业单位员工中,都曾有过军团病的暴发性流行。职业性接触水的人,得病风险增加甚微或无。约80%军团病患者都不是流行性的,其中在家得病的可能只有10%,其余都是通过其他接触获得的。

在所有需要住院治疗的肺炎中,估计约1%~5%是军团病,据此美国每年约有军团病10 000例。有些地区社区获得的军团病较多,如西宾夕法尼亚和俄亥俄州。以地方或院内流行方式发生时,住院的肺炎病人中,从1%多至20%皆系此症。

庞蒂亚克热主要以流行病出现,发生率>90%。患者为办公室或工厂员工,以及享用温泉或漩涡浴的休闲客。此病很可能也有散发型,但因无特异性诊断试验,难以发现。

病理

绝大多数死于军团病的患者,特异性病理改变只见于肺。肺泡、肺泡管、呼吸性细支气管和肺泡间壁都有剧烈炎症。炎症反应包括细菌、多形核白细胞和巨噬细胞等成分。有时还有胸膜炎、脓胸、心包炎和肺空洞病。极少情况下,胸外亦有脓肿发生。

表 307-2

军团菌的肺外感染

透析短路感染	脓肿
鼻窦炎	皮肤
心包炎	脑
人造瓣膜心内膜炎	肠
腹膜炎	直肠
	肾
	心肌

临床表现

军团病以系统性热病和肺炎出现。几份不同类型肺炎的前瞻性和回顾性研究都表明:军团病几无典型临床症候可言,因此从临床是不能与肺炎球菌肺炎鉴别的。但在此病流行期间,亦常有其典型临床表现。可能临床症候范围很广,从"典型"军团病到与其他病因性肺炎表现无异。本章描述的是"典型"军团病,实际上他们在病人中只是少数。较重症状发生前数日,可先有低热、不适、纳差等前驱症状。以后发生肌痛、极度疲劳和高热。胃肠症状常见,如广泛或局限性腹痛、恶心呕吐、腹泻等;一般为水泻,不致脱水。可能屡发寒战和虚脱。呼吸道症状发生较迟。虽有系统性热病而呼吸道症状寥寥,这点既可作为诊断线索,亦可对医生产生误导。细追病史,患者可能反映有过干咳或虽有痰但非脓性,有时为血性分泌物。大量肉眼可见脓痰很少见到。胸膜炎性疼痛有时还伴有咯血,可能使医生误作肺梗死。有些病例组中,精神错乱常见报道;意识迟钝、惊厥发作和局灶性神经症候亦可见到,但发生较少。

军团病患者几皆发热,但免疫抑制者的麦克达德军团菌肺炎也有短程(数日)无热的报道。早期检查可能只有散在性啰音和胸腔积液,但以后多数病人都有肺炎实变的典型体征。腹部检查为广泛或局限性压痛,腹膜炎征亦偶见。心包炎、心肌炎和局灶性脓肿皆罕见。军团病本身无皮疹,除非是由其他因素如药物治疗所致。

在非免疫抑制者中,未经治疗的军团病死亡率约3%~30%,免疫功能障碍者则可达80%。既往健康者军团病未经治疗,重病7~10日后大多皆可恢复,未能恢复者,死于进行性呼吸和多系统衰竭。

军团病患者有临床意义的肺外感染极为罕见(表307-2)。

庞蒂亚克热为非致死性流感样病变,60%~90%病人皆有肌痛、发热、头痛和不适等症状。关节痛、咳嗽、厌食及腹痛等,发生率不一。病情一般都未重到或病程长到促使患者就医的程度。有关本病的早期体征,所知不多,起病3~5日后除发热及可能气促外,一般皆仍正常。不致发生肺炎。病程持续三五日,但有些病人疲困和非局灶性神经症状可能持续数周甚至数月。

胸部放射线征

军团病时的肺泡浸润最终常会导致实变。间质浸润罕见,病程早期容或有之,但以后都发展为实变性浸润。浸润单侧、双侧不一,可以迅速发展而波及全肺。胸腔积液量虽不多,但颇常见,早期可能以此为其仅有放射线征。

表 307-3

军团菌的特异性诊断检查

类型	适合标本	敏感性*(%)	特异性(%)	说明
培养	痰,肺,胸水,血液,脓肿内容物	—	100	须用特异性选择性基质,生长需3~5日
免疫荧光镜检	痰,肺,胸水,脓肿内容物	25~75	95~99.9	现有种特异性单克隆抗体;不是对此属所有菌种的诊断都有帮助;特异性最高的是嗜肺军团菌,其他菌种特异性较低;测试需2~3小时
检测尿抗原	尿	90~95	99.9	只能检测嗜肺军团菌血清群1,但这是军团病最常见病原;测试需2~3小时;虽经抗生素治疗亦可为阳性
抗体	血清	60~70	90~99	须做双份检查;感染后可能须经2~3月才发生血清转化;对嗜肺军团菌血清群1特异性最高;与其他很多细菌抗体有交叉反应

* 培养是最敏感的诊断技术,但其绝对敏感性尚难肯定,一般估计为80%~90%。在某些情况下,检查尿中抗原比培养更为敏感。

表 307-4

军团病的抗菌药治疗

病人类型	病情*	首选	剂量	备选药	剂量
正常宿主	轻至重	红霉素[†]	500 mg ~ 1 g IV,500 mg 口服每日4次,14 ~ 21 日	左氧氟沙星[†‡]	500 mg IV 或口服每日1次,7 ~ 10 日
		或		或	
		多西环素	200 mg IV 或口服每日1次,14 ~ 21 日	阿奇霉素[†]	500 mg IV 或口服每日1次;3 日
	重	左氧氟沙星[†‡]	500 mg IV 口服每日1次7 ~ 10 日	阿奇霉素[†]	剂量同上;5 日
免疫缺陷	任何类型	左氧氟沙星[†‡]	同上	阿奇霉素[†]	剂量同上;5 日

*重型指有呼吸衰竭、双侧肺炎或肺浸润迅速发展;或以下3项中至少2项:血尿素氮≥30 mg/dL(11 mmol/L);舒张期血压 <60 mmHg;呼吸频率 >30/分。

[†]美国食品药品管理局(FDA)批准用于军团病。

[‡]认可备用药有环丙沙星 400 mg IV 每日2次或 500 mg 口服每日2次;加替沙星[†]400 mg IV 或口服每日1次共7 ~ 10 日。

诊断

军团病患者多种非特异性实验室检查皆可有改变,如蛋白尿、脓尿、血尿、白细胞增多、白细胞减少、血小板减少等。军团病所致呼吸衰竭时,可能发生弥散性血管内凝血(DIC)。血中钠及磷酸盐减低、胆红素增高、谷丙转氨酶及天冬氨酸转氨酶增高、碱性磷酸酶增高等,亦可见到。肌酸激酶(MM 同功型)常增高,有些病人出现肌红蛋白尿和肾衰竭。脑脊液一般正常,少数病例可能有白细胞 25 ~ 100/μL。

军团病可由特异性实验室检查诊断(表 307-3)。检查嗜肺军团菌血清群1感染的最敏感试验是尿抗原测定,而其他所有军团菌感染的最敏感和最特异检查都是呼吸道分泌物(如痰)培养。由于事先无法推知感染菌型,因此尿和培养试验都不可少,以取得最大敏感度。任何考虑此症的病人,都应作痰的军团菌培养。血清学试验对流行病学家常比临床医师更为实用,因抗体常与无关微生物发生交叉反应。目前尚无任何检验项目,诊断军团病的准确性达到 100%。因此在适当临床情况下,必须考虑经验治疗。

诊断庞蒂亚克须从患儿接触的水中检出军团菌,对分离到的军团菌抗体明显增高,临床病程亦与此病相合。但要确定庞蒂亚克热的诊断,几乎都须对未受累者及其环境作大量调查研究,因为水中发现军团菌和军团菌抗体增高都是相对常见的事。也正因此,庞蒂亚克热如非流行病例,几乎是不可能作出特异诊断的。

军团病的鉴别诊断包罗甚广,因为它常以非特异性肺炎症候出现。支原体肺炎病情一般轻得多,且呼吸系统症状明显。肺炎球菌性肺炎与军团病不同,青霉素治疗常能收效。鹦鹉热和 Q 热的临床表现亦可酷似军团病。

治疗

治疗首选阿奇霉素(azithromycin)或左氧氟沙星(levofloxacin),但非免疫缺陷患者的轻型病例,亦可用红霉素(erythromycin)或多西环素(doxycycline)(表 307-4)。静脉注射治疗须持续至临床情况改善,为此一般须经 2 ~ 4 日,此后改为口服,继续用药。轻型病例悉以口服治疗亦可。实验研究证明:喹诺酮类抗菌药特别是左氧氟沙星、环丙沙星(ciprofloxacin)和加替沙星(gatifloxacin)以及阿奇霉素,疗效都在红霉素和多西环素之上。左氧氟沙星更宜于器官移植病人,因为它们在实验性军团病中作用极强,而又不致干扰环孢素水平。再者,大多数免疫缺陷病人和大多数严重军团病患者,都应给予左氧氟沙星或阿奇霉素,而不宜用红霉素。利福平在实验性军团病中亦极有效,因此很多医生都在红霉素或多西环素之外,另加本品治疗严重军团病。但是尚无临床资料证明这样的联合治疗有何优越性。现在已有新的和作用更强的药物,这样的联合治疗已无必要,也没有充分临床及实验证据表明左氧氟沙星和阿奇霉素联合应用,比二者单用的效益更大。但青霉素类、头孢菌素类(包括一、二、三代)及氨基糖苷治疗军团病皆无效验。实际上,肺炎病人如果这些药物治疗无效,就应立即想到军团菌,并考虑立即启用抗军团菌治疗。庞

蒂亚克热尚无有效疗法。

大多数军团病患者,在特异性抗菌药治疗下,1～4日内即可显效。消失最快的症状是寒战、意识模糊、肌痛、纳差、疲惫和腹痛。治疗后发热虽仍可持续1周,但数日内亦可出现下降趋势。虽然有这些临床改善,但有些方面可能给人以病情尚在发展的假象,如体检及胸片可能显示肺实变加重。肺内浸润须经数周甚至数月,才能消失。呼吸衰竭病人预后较差,治疗收效也慢得多。

推荐阅读

Edelstein PH. Chemotherapy of Legionnaires' disease with macrolide or quinolone antimicrobial agents. In Marre R, Abu Kwaik Y, Bartlett C, et al(eds). Legionella. Washington, DC: ASM Press, 2001, pp 183－188.

专著《军团菌》中有关大环内酯及喹诺酮类抗菌药治疗军团病的论述。

Fang GD, Fine M, Orloff J, et al. New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy. A prospective multicenter study of 359 cases. Medicine (Baltimore), 1990, 69: 307－316.

社区获得性肺炎(含军团菌)病原学现状及其对治疗的含义。

Roig J, Rello J. Legionnaires' disease: a rational approach to therapy. J Antimicrob Chemother, 2003, 51: 1119－1129.

军团病的合理治疗。

Stout JE, Yu VL. Legionellosis. N Engl J Med, 1997, 337: 682－687.

有关军团病的精彩评述。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,胡昌明,梁黎 校)

第 308 章
链球菌感染

Dennis L. Stevens

链球菌的分类和鉴定

链球菌(streptococci)是链状生长的革兰阳性球形细菌,寄居于动物皮肤和黏膜,产生过氧化氢酶(触酶)(catalase),有需氧、厌氧和兼性需氧之别。链球菌需在含血产物的复合基质上,才能达到最优生长。在血琼脂平板上,链球菌能引起完全(β)、不完全(α)溶血和不溶血(γ)。由于 Rebecca Lancefield 的杰出工作,可以根据细胞壁上酸提取性抗原物质,将溶血性链球菌分为 A~O 型。现有快速乳胶凝集(latex agglutination)测试法,即使小实验室亦可借此作出 Lancefield 分类。根据杆菌肽(bacitracin)敏感性,胆汁七叶苷水解(bile esculin hydrolysis)和 CAMP(Christie-Arkins-Munch-Peterson)试验(金葡菌血琼脂划线上火焰型协同溶血)可以分别用于 A、B、D 族链球菌的初步分类。现代溶血和非溶血性链球菌的分类方案,是利用生化和遗传技术。

A 族链球菌感染

流行病学

宿主范围

A 族链球菌纯属人类病原菌的观点,是基于以下认识:(1)动物很少发生天然 A 族链球菌感染;(2)不能由实验动物建立链球菌咽炎、猩红热、丹毒、风湿热及链球菌感染后肾小球肾炎的实用动物模型;(3)造成动物感染所需接种量远大于感染人类估计所需菌量;(4)链球菌已形成一套极为精密的防御分子,能与人类免疫反应分子(如 IgG 抗体及补体〈C5a〉)结合或使之灭活及破坏。

年龄相关性发生率

所有 A 族链球菌感染,皆以 10 岁以下儿童发生率最高。无症状性流行率儿童(15%~20%)也高于成人(<5%)。但年龄不是唯一因素。冬季温带地区居住拥挤,也与学龄儿童的咽炎流行有关,部队里的新兵也是如此。脓疱病(impetigo)最常见于 2~5 岁幼儿,热带全年都可发生,温带则以夏季为主。与此相似,90% 猩红热都发生于 2~8 岁儿童,而且像咽炎一样,温带以冬季最为常见。丹麦法罗群岛(Faeroe Islands)的天然经验提示:对猩红热的易感性与年幼本身无关。简言之,这个与世隔绝的孤岛,猩红热原已消失数百年之久,以后由于一位游客意外患猩红热而再被引入,并导致一场猩红热流行,各年龄组发病率都很明显,提示发病是由于其他因素如对猩红热毒素保护性抗体的缺乏或引入的为一新菌株,而不是年龄关系。

与咽炎、脓疱病及猩红热不同,发生在老人和新生儿中的菌血症(bacteremia),年龄特异性最为强烈。但在 1986—1988 年间,西方国家少年和成人中菌血症发生率增长 800%~1000%。虽然有些增加是由于静脉吸毒和产后脓毒症,但主要还是由于链球菌性中毒性休克病例的发生,约 50% 病例未见明显侵入门户。

传播

人类黏膜和皮肤是化脓链球菌(*S. pyogenes*)的天然贮库。咽和皮肤分别是通过气溶胶化微沫在人际间的传播和直接接触而获致此菌的。吃进污染而未经煮沸灭菌的牛奶及食品,也有发生咽炎及猩红热

流行的报道。脓疱病也有流行报道,特别是在一些日托中心和贫困线以下的儿童。住院病人感染A族链球菌途径不一,如分娩时(产后脓毒症),战争年代(流行性坏疽),以及烧伤(烧伤创口脓毒症)等情况。因此在大多数情况下,临床链球菌感染的传播方式和侵入门户,都不难确定。反之,在链球菌性中毒性休克病人中,能发现感染进入门户的只有50%。

发生机制

链球菌对黏膜上皮的黏着(adherence),虽是必须的一步,但仅此尚不足以致病,因为长期无症状带菌状态是确实存在的。细菌黏着涉及宿主上皮与链球菌因子如M蛋白、脂磷壁酸(lipoteichoic acid)和菌毛(fimbriae)等复杂相互作用。纤连结合蛋白(fibronectin-binding protein)(蛋白F)也与黏着有关,因为蛋白F缺乏的突变体是不能与上皮细胞结合的。氧对蛋白F为上调作用,无氧状况时减低。

在组织内,链球菌回避调理吞噬作用(opsonophagocytosis),是以其透明质酸荚膜即C5a肽酶,破坏(或灭活)补体的化学吸引剂(chemoattractants)及调理素,也可能是由Ig结合蛋白。在无型特异性抗体存在的情况下,M蛋白的表达也能保护细菌,不致被多形核白细胞(PMN)和单核细胞吞噬。在组织中分泌的高浓度链球菌溶血素O(链O),则能破坏向其靠近的吞噬细胞。感染灶远端,浓度较低的链O则促使PMN向内皮细胞贴附,从而有效地制止细胞继续游走,并造成血管损害。非免疫宿主在链O、链球菌热原性外毒素(SPE A,B,C,MF,SSA等)及其他链球菌成分刺激下,产生肿瘤坏死因子(TNF)、白介素-1(IL-1)和促使血压下降的细胞因子,促使白细胞停滞,最终导致休克、微血管损伤、多脏器衰竭甚至死亡。热原性外毒素和某些M蛋白片段有一独特性能,即在无抗原表达细胞的经典性抗原作用的情况下,与T细胞受体的某些V_{β}区作用(图308-1),从而促使T淋巴细胞克隆性大量增生。SPE B型为一半胱氨酸蛋白酶,它能使前IL-1β裂解为活性IL-1β,内源性金属蛋白酶活化,高分子量激肽原(kininogen)裂解为缓激肽(bradykinin),从而在坏死性筋膜炎(necrotizing fasciitis)和休克的发生上,起到一定作用。因此,链球菌中毒性休克综合征时,淋巴因子(TNF-β,干扰素-γ,IL-2)、单核细胞因子(TNF-α,IL-1,IL-6)和缓激肽等在引起休克和脏器衰竭中可能都有重要作用。

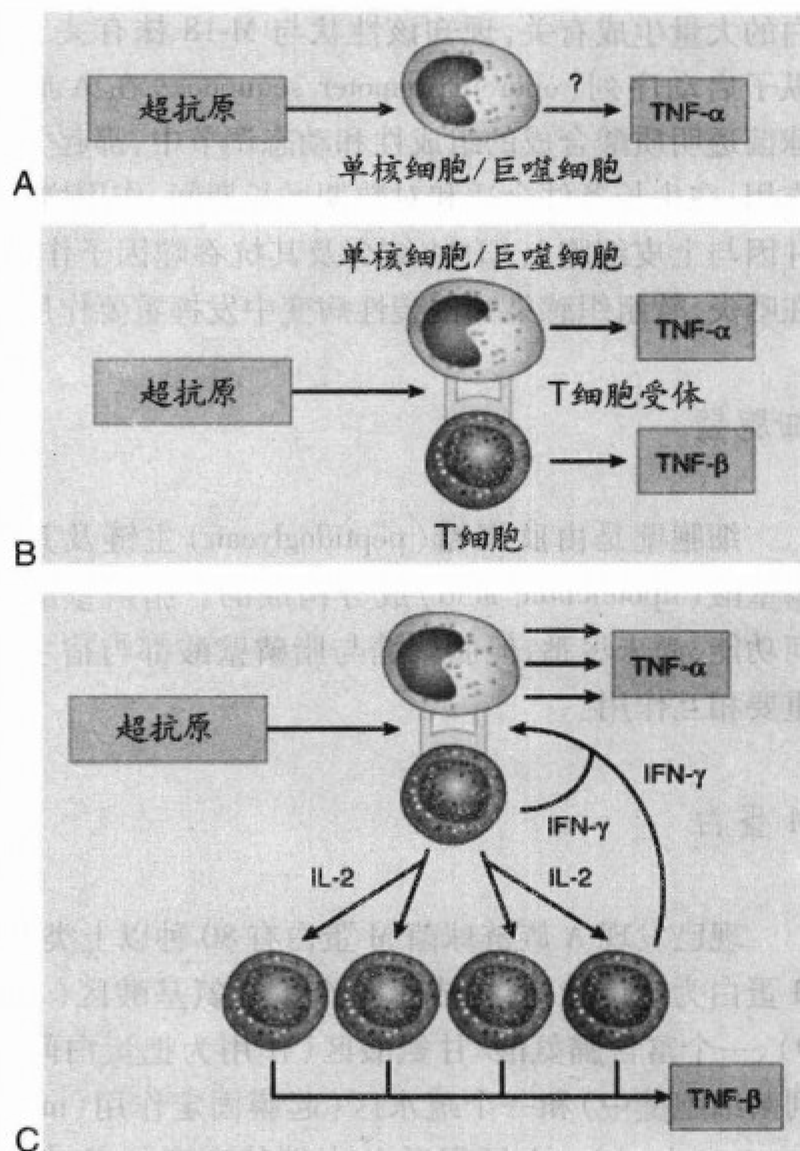


图308-1 末梢血中单核细胞由超抗原(superantigen)诱导产生的肿瘤坏死因子α(TNF-α)和淋巴毒素(TNF-β)。A,超抗原诱导人单核细胞产生TNF-α,但此举是否悉由超抗原直接刺激所致,现仍未详;B,在混合性单核细胞群中,超抗原促使单核细胞合成TNF-α,并因与T细胞受体特异性V_{β}区结合,促使T细胞合成淋巴毒素(TNF-β)。C,T细胞对超抗原的反应是产生白介素-2(IL-2),引起克隆性增生,同时产生干扰素-γ(INF-γ)及TNF-β,再由INF-γ促使单核细胞大量合成TNF-α、IL-1和IL-6。(由Stevens DL, Bryant AE, Hackett SP. Sepsis syndromes and toxic shock syndromes: Concepts in pathogenesis and a perspective of future strategy. Curr Opin Infect Dis, 1993, 6:374-383.)

菌细胞结构和细胞外产物

荚膜

有些化脓链球菌株能产生透明质酸,在血琼脂上形成黏液样大菌落。这种形态学表现可能也与M蛋

白的大量生成有关,现知该性状与 M-18 株有关。操纵子启动序列(operon promoter sequence)在 A 族链球菌透明质酸合成的组成性和动态调节中,都起关键作用;在生长条件合适和对数期增长期间,作用增强,并因与上皮细胞上 CD44 结合及其抗吞噬因子作用,在咽炎、软组织感染和侵袭性病变中发挥重要作用。

细胞壁

细胞壁是由肽聚糖(peptidoglycan)主链及其脂磷壁酸(lipoteichoic acid)成分构成的。脂磷壁酸有何功能,尚未尽悉,但肽聚糖与脂磷壁酸都与宿主有重要相互作用。

M 蛋白

现已发现 A 族链球菌 M 蛋白有 80 种以上类型。M 蛋白为螺旋结构,构成于 4 个重复氨基酸区(A ~ D)、一个富含脯氨酸/甘氨酸区(作用为把蛋白间插到菌细胞壁中)和一个疏水区(起膜固定作用〈membrane anchor〉)。A 区靠近 N 末端处高度可变,作用于此区的抗体具有型特异性保护作用。而在比较保守的 B ~ D 区,有一处与补体调节蛋白之一(H 因子)结合,抑制抗体结合和补体衍生性调理素沉积,使细胞得到有效伪装,避开宿主体液免疫的监视。M 蛋白抑制 PMN 吞噬化脓性链球菌,但型特异性抗血清对此有拮抗作用。据 Lancefield 观察:人工基质上传代可使 M 蛋白产量减少,而在小鼠中传代则可迅速增加 M 蛋白产量。恢复期和长期带菌状态中,感染菌株的 M 蛋白产量也不断减少。

链球菌溶血素 O

链球菌溶血素 O(链 O)属硫激活性细胞溶血素(TAC)家族,对氧不稳定,血琼脂平板上使化脓性链球菌集落周围发生 β 溶血带。TAC 毒素与真核细胞膜上胆固醇结合,产生毒素 - 胆固醇聚集物,即可通过类胶体-渗透压机制促使细胞溶解。体外试验胆固醇能抑制离体肌细胞中毒和红细胞溶解。故血清胆固醇浓度增高即肾变病综合征时,由于胆固醇和链 O 抗体对链 O 的“中和”而使抗链 O 效价出现增高的假象。链 O 与其他 TAC 毒素间氨基酸同源性极为突出。

链球菌溶血素 S

链球菌溶血素 S(链 S)为一细胞相关性溶血素,不向琼脂基质中扩散。提纯和鉴定这种蛋白很困难,在发病机制中链 S 的唯一作用可能是直接或接触性胞毒作用。链 S 已被克隆到,发现它是一种马缨生物素(lantobiotic),合成受 7 个基因控制。

脱氧核糖核酸酶 A、B、C、D

咽和皮肤感染后,随着脱氧核糖核酸酶(DN 酶)的表达,即有抗 DN 酶抗体生成,这种反应在 DN 酶 B 和 A 族链球菌中表现最为突出。DN 酶还可能促使细胞因子的产生,但它在发病机制中有何重要作用仍未明了。

透明质酸酶

此酶(hyaluronidase)为细胞外酶,可使深层组织中透明质酸水解,以利感染沿筋膜层面扩散。化脓性链球菌感染后,抗透明质酸酶效价增高,皮肤感染时尤为明显。

热原性外毒素

SPE A、B、C 型亦称猩红热毒素及红斑毒素,诱导淋巴细胞发生胚细胞样改变(blastogenesis),使内毒素性休克更为加剧,诱导发热,抑制抗体合成,还起超抗原(superantigens)作用。三种不同类型 SPE 的鉴定,也许可以部分解释何以有些人会多次发生猩红热。热原性外毒素 A 基因(*spe A*)由噬菌体传递,它的稳定性生成有赖于溶原性转换(lysogenic conversion),与白喉棒状杆菌产生白喉毒素的情况相同。现在还不清楚 SPE A 的生成受何调控,但在 10 年左右的时间段里,SPE A 产量可有很大不同。历史上产 SPE A 链球菌株与重型猩红热有关,以后是与链球菌中毒性休克综合征有关。

所有 A 族链球菌虽都有 SPE B 基因(*spe B*),但像 SPE A 一样,毒素产量也有很大差异。

热原性 C 型外毒素(SPE C)像 SPE A 一样,也是由噬菌体介导的,表达差异亦大。英国和美国的轻型猩红热,与 SPE C 阳性菌株相关。近来又发现 5 种热

原性外毒素,包括链球菌超抗原(SPE SSA)和促分裂因子(SPE MF),它们在发病机制中的作用也在研究中。

临床感染

咽炎和无症状带菌者

链球菌性咽炎病人起病常甚突然,出现咽痛、颌下淋巴结肿大、发热和发冷等征象,但明显寒战亦不常有。咳嗽和声音嘶哑罕见,吞咽时疼痛则甚典型。悬雍垂肿胀,扁桃体肥大,咽部潮红并有斑点性渗出物或已融合(彩页3图308-2)。急性咽炎即足以诱导抗M蛋白、链O、DN酶、透明质酸酶及热原性外毒素(如有)的抗体生成。根据感染菌株的不同,咽炎可以发展为猩红热、菌血症、头颈化脓性感染、风湿热、链后肾小球肾炎或链球菌中毒性休克综合征。咽炎常为自限性,即使未作治疗,疼痛、肿胀和发热亦可在3~4日后自行消失。

仅据临床参数,甚难确诊,特别是婴儿,可能以鼻溢为其主要表现。即使是较大儿童,具有以上所有体征,也只有75%病例能作出正确的临床诊断。缺乏任何一项典型症候,都会使特异性大为减低。门诊快速抗原测试,敏感性和特异性40%~90%。临床的一项普遍作法是从咽后壁或扁桃体表面,作两次咽拭取样,旋以第1份拭样作快速链试,如为阳性即予抗生素治疗,第2份拭样即可丢弃。如快速链试阴性,即将第2份拭样送培养,待阳性回报后再为用药。

猩红热

近30~40年来,西方国家中猩红热的暴发性流行已明显变轻,而被称为"咽炎合并皮疹"或"良性猩红热"。但在19世纪下半期,美国、西欧和斯堪的那维亚地区,死亡率25%~30%是很普遍的。致死性或恶性猩红热,曾被称为脓毒性或中毒性猩红热。"脓毒性猩红热"是指局部侵袭颈部软组织、上气道梗阻、中耳炎及鼓膜穿孔、脑膜炎、乳突炎、侵入颈静脉或颈动脉以及支气管肺炎等并发症。"中毒性猩红热"现已罕见,但历史上是以剧烈咽痛、明显发热、谵妄、皮疹和颈淋巴结肿痛而起病的。严重中毒性病例,体温可达107℉,脉率130~160/分,剧烈头痛、谵妄、惊厥而皮疹甚少或无,患者常于24小时内死亡。以上是抗生素、解热剂和抗惊厥剂问世前的情况,患者常因惊厥发作失控和极度高热而突发死亡。但儿童的脓毒性猩红热病程较长,可于咽炎发生2~3周后死亡。在抗生素时代,链球菌性咽炎的并发症和恶性型猩红热已不常见。但即使在抗生素问世前,与猩红热有关的坏死性筋膜炎及肌炎亦未见报道。

丹毒

丹毒(erysipelas)完全是由化脓性链球菌引起的,特征为面或肢体突发鲜红肿胀,边缘清晰,特别是沿鼻唇褶出现时;可见猩红或橙红色皮疹,发展迅速,并有剧痛。第2~3日可见松弛的大疱,但很少向较深层的软组织发展。无需手术清创,青霉素治疗即可收效。虽经治疗肿胀仍可发展,但发热、疼痛和剧红则可减轻。受累皮肤脱屑,约见于起病第5~10日。患者以婴儿和老人居多,历史上像猩红热一样,也以1900年前较重。

链球菌性脓皮病(接触传染性脓疱病)

脓疱病最常见于卫生和营养情况不良的患者,先是未破损皮肤的细菌移生,以后一般是通过轻微擦伤或昆虫叮咬而向皮内接种。10~14日内,出现多个金黄色厚痂损害。青霉素口服或注射,杆菌肽或莫匹罗星(mupirocin)外用皆能收效,并可减少链球菌向易感者的传播。但这些治疗包括青霉素在内,都不能防止链后肾小球肾炎的发生。

蜂窝织炎

A族链球菌是蜂窝织炎最常见病原,但如伴有原发灶,病原可能亦须另作考虑,这些原发灶如脓肿或疖肿(金葡菌),狗咬伤(*DF-2*),猫咬伤(多杀巴斯德菌,*Pasteurella multitocida*)、淡水中受伤(嗜水单胞菌,*Aeromonas hydrophila*)、海水中损伤(创伤弧菌,*Vibrio vulnificus*)等(第311章~第322章)。临床线索对诊断极为重要,因为前沿边缘(leading edge)抽

吸或钻取活检(punch biopsy)能作出病原诊断的,分别只占15%和40%。任何病因所致淋巴水肿,如淋巴瘤、丝虫病及局部淋巴结解剖(如乳腺切除术、前列腺癌手术时)后发症等,皆可诱发链球菌性蜂窝织炎,慢性静脉血流郁积时亦然。近来隐静脉供管处①复发性蜂窝织炎,已发现A、C、G等族链球菌为其病原。A族链球菌可能侵入表皮和皮下组织,引起局部肿胀、红斑和疼痛。皮肤发硬,但与丹毒的鲜红色不同,为淡红色。链球菌性蜂窝织炎,青霉素治疗迅速收效,但如考虑葡萄球菌,可能以萘夫西林(nafcillin)或苯唑西林(oxacillin)为宜。如发热、疼痛或肿胀加剧,出现微蓝或紫色大疱或皮色改变,或有中毒征象发生,皆应考虑深层感染如坏死性筋膜炎或肌炎(见下文"坏死性筋膜炎")。血清磷酸肌酸激酶(creatine phosphokinase)水平增高,提示较深层面感染,应请外科会诊,并作清创。

淋巴管炎

皮肤感染出现上行性鲜红线条,皆为A族链球菌所致。应立即以抗生素注射治疗,因为假如链球菌一旦经胸导管进入血流,将迅速发生菌血症和系统性中毒。

坏死性筋膜炎

坏死性筋膜炎(necrotizing fasciitis)原名"链球菌性坏疽",为皮下组织的深在感染,造成筋膜和脂肪的进行性破坏,但皮肤本身则可幸免。以后认为"坏死性筋膜炎"的术语更好,因为产气梭菌、败血梭菌、金葡菌等也能引起类似病变。感染可能起于轻微或不显眼的损伤。不出24小时,即有肿胀、发热、发红和压痛,并迅速向原发处近端和远端发展。以后24~48小时,从潮红变为暗紫以至发蓝,出现水疱和大疱,内蓄黄色清液。第4~5日,紫色区出现明显坏疽。约从第7~10日,坏疽分界线完全显露,并由皮肤坏死看到皮下组织的广泛坏死。患者更为虚弱、消瘦,反应缺失,意识朦胧甚至谵妄。应作果断筋膜切开术和清创术("熊爪式筋膜切开术",bear claw fasciotomy),Dakin液冲洗;以上治疗在抗生素问世前,亦可使死亡率降至20%。但自1989年以来,虽经抗生素、手术清创和重症监护(ICU)等处置,死亡率却高于1924年Meleney报道的数字,可能是链球菌毒性增加所致(见下文"链球菌中毒性休克综合征")。

肌炎

历史上,链球菌肌炎(streptococcal myositis)极为罕见,1900—1985年,正式报道只有21例。近来此病在美国、挪威和瑞典的发生率已在增加。链球菌肯定是通过血行,从咽部迁移至损伤深部(肌肉)。显症性咽炎及穿透伤皆罕见。剧痛可能为其仅有症状,检查则仅见发红与肿胀。有些病例只累及一个肌组,但因病人常有菌血症,故可发生多处肌炎或脓肿。链球菌性肌炎与产气梭菌或败血梭菌所致自发性气性坏疽的鉴别可能不易,如有捻发感或组织中有气体,有利于梭菌感染的诊断。肌炎和坏死性筋膜炎的临床表现虽有重合,但由于手术探查或切开活检,不难作出解剖鉴别。很多坏死性筋膜炎病人都伴有肌炎和肌坏死。在已报道病例中,坏死性筋膜炎的死亡率为20%~50%,而链球菌肌炎为80%~100%。彻底手术清创至关重要,因为无论临床报道病例还是链球菌肌炎的实验模型,青霉素治疗皆收效甚差(见下文"抗生素疗效"处)。

肺炎

A族链球菌所致肺炎,最常见于年届20~30岁妇女,可迅速发生大量胸水和脓胸。应作胸腔插管引流,问题在于脓腔常已分割,并可由纤维素性渗漏而导致限制性肺疾病(restrictive lung disease)。为此可能须作长期青霉素治疗,胸腔镜检查和胸膜剥脱,以防粘连性胸膜炎、纤维化和以后发生限制性肺疾病。

链球菌中毒性休克综合征

流行病学

20世纪80年代后期,侵袭性A族链球菌感染在

①以自身隐静脉作血管移植时所取静脉管处。 ——译者

北美和欧洲的20~50岁既往健康者中发生此病伴有菌血症、深部软组织感染、休克和多脏器衰竭,死亡率30%。链球菌性中毒性休克综合征虽为散发,但小量流行亦有报道。多数病人都有病毒病样前驱症候,以及轻微外伤、近期手术或水痘感染史等。前驱症候可能是一次病毒病,并以此诱发中毒性休克综合征,但这些早期隐约症状也可能与感染的发展有关。约50%病例伴有坏死性筋膜炎,感染始发于轻微外伤处的深层软组织,但皮肤常无破损可见。另如手术操作、水痘或流感等病毒感染、贯通伤、昆虫叮咬、碎片、烧伤等,都可成为感染入口。

症状和体征

突发剧痛是链球菌中毒性休克综合征的常见起始症状(表308-1)。疼痛最常见于某一肢体,但亦可类似腹膜炎、盆腔炎、急性心肌梗死或心包炎。非激素抗炎药治疗,可使起病症状隐匿不显,或诱发更严重并发症(如休克)。

发热是病初最常见的病征,但有些病人可因休克而使体温过低(表308-1)。半数以上病人意识模糊,可发展至昏迷或激惹。住院时80%病例皆有心动过速,半数以上收缩期血压<110 mmHg。住院时血压正常的,不出4小时大多也会发生低血压。50%~70%病人由软组织感染演化为坏死性筋膜炎,而须紧急手术清创、筋膜切开或截肢。软组织肿胀发展至出现紫或蓝色水疱或大疱,即为不祥凶兆。还有很多临床症象,可能与链球菌中毒性休克综合征有关,如内眼炎、肌炎、肝周炎、腹膜炎、心肌炎、脑膜炎、脓毒性关节炎和致死性脓毒症等。有休克和多脏器衰竭而无局部感染症候的人,预后更差,因为确诊和手术清创可被延误。

表308-1

链球菌性中毒性休克综合征的临床和实验室检查特征

症状	血钙减低
病毒病样前驱症状	低清蛋白血症
剧烈疼痛	磷酸肌酸激酶增高
意识模糊	**尿检**
恶心	血尿
发冷	**血气分析**
体征	低氧血症
发热	酸中毒
软组织肿胀和压痛	**放射线检查**
心动过速	ARDS
呼吸急促	软组织肿胀
血压下降	**并发症**
实验室检查	严重低血压
血象	ARDS
显著核左移	肾衰竭
红细胞溶血	肝衰竭
血小板减少	坏死性软组织感染
生化检查	菌血症
氮质血症	死亡(30%)

ARDS=成人呼吸窘迫综合征。

实验室检查

入院时多数病例都有血红蛋白尿和血清肌酐增高。血清白蛋白浓度入院时中度减低(3.3 g/dL),此后48~72小时中,进行性下降。住院早期即可发现血钙(包括离子钙)减低。血清肌酐激酶(creatinine kinase)水平是提示深部软组织感染如坏死性筋膜炎或肌炎的实用指标。

血象初查只有轻度白细胞增多,但核左移可甚突出(白细胞43%可为杆状、晚幼及中幼)。血小板平均计数住院时正常,不出48小时即可迅速减低,即使无弥散性血管内凝血(DIC)迹象也会如此。

临床过程

早期即有明显休克,补液又因严重毛细血管渗漏而变得复杂。成人呼吸窘迫综合征(ARDS)常见(55%)。很多病人血压下降前即有的肾功能失常,虽经治疗,仍可发展。幸存患者血清肌酐水平可在4~6周内恢复正常,很多人需做透析。虽经积极治疗包括静脉输液及胶体、升压剂、机械通气、手术干预(如筋膜切开、清创、剖腹探查、眼内抽吸、截肢、子宫切除)等,总体死亡率仍在30%。

临床分离菌株特征

60%病例从血中分离到A族链球菌,深部组织取样时阳性率可达95%。分离到的菌株,最常见的是M1,3,12,28等型,但也只占分离菌株的60%~70%,其余是各种不同可定和未定型M株。严重感染病人大多能分离到热原性外毒素A、B,但体外产生的毒素量差异甚大。挪威、瑞典和英国所见感染,主要是产生热原性外毒素B和M1型菌株。其他新的热原性毒素也有报道,近来A族链球菌毒力增加可

表 308-2

A 族链球菌感染的抗生素治疗

情况	途径	剂量
咽炎和脓疱病		
苄星青霉素	肌注	120 万 U(体重 > 27 kg)
青霉素 G(或 V)	口服	200 000 U qid 共 10 日
红霉素	口服	40 mg/(kg·d)(可用到 1 g/d)
复发性链球菌性咽炎/扁桃体炎		
同上,或		
氨苄西林 + 克拉维酸	口服	20 ~ 40 mg/(kg·d)
口服头孢菌素		参照 *PDR*
克林霉素	口服	10 mg/(kg·d)
蜂窝织炎和丹毒		
青霉素 G 或 V	口服	200 000 U qid 共 10 日
双氯西林*	口服	500 mg qid 共 10 日(成人)
坏死性筋膜炎/肌炎/链球菌性中毒性休克综合征		
克林霉素	静注	每日 1800 ~ 2100 mg(成人)
青霉素	静注	200 万 U/q4h(成人)
预防风湿热(第 309 章)		

* 如考虑金葡菌的可能,以此代替青霉素。头孢菌素亦可用,但除头孢曲松外,对链球菌作用都逊于青霉素。

能即缘于此。

非化脓性并发症

链球菌病的非化脓性并发症有急性风湿热和急性肾小球肾炎。它们另在本书第 309 章和 119 章中讨论。

A 族链球菌感染的治疗

预防

流行期间,特别是风湿热或链后肾小球肾炎发生甚多时,无症状带菌者可能亦须治疗。据美国部队研究,每月注射苄星青霉素(benzathine penicillin),可使居住条件拥挤的青年士兵,链球菌性咽炎和风湿热的发生率大为减低。

耐药性问题

目前在西方国家,约 4% 化脓链球菌对红霉素耐药,但日本 1974 年报道已达 72%,而斯堪的那维亚地区报道的耐药性则为 100%。但分离到的 A 链菌中,对磺胺药耐药的目前报道还不到 1%。

青霉素治疗失败

为 A 链菌病推荐的抗生素疗法见表 308-2。对青霉素耐药尚无报道,但在某些情况下,体外试验虽对青霉素敏感,在体内并无显效迹象。疗效缺乏可能由于以下 3 种机制:

1. **共同感染的微生物产生 β-内酰胺酶。**青霉素对咽炎、扁桃体炎及混合感染治疗失败,可能由于共同移生微生物如脆弱拟杆菌、流感杆菌或金葡菌产生的 β-内酰胺酶对青霉素的原位灭活。如青霉素治疗 A 链菌咽炎失败率可达 25%,这些病人如再给第 2 疗程青霉素,失效率可达 80%,可能为对产 β-内酰胺酶细菌的选择作用。反之,如以阿莫西林 + 克拉维酸或克林霉素治疗,治愈率可达 90%。
2. **基因型耐药。**对青霉素的基因型耐药,亦可使青霉素对扁桃体炎、咽炎的治疗失败。实际上青霉素耐药株也造成过咽炎的流行。耐药株生长速率减慢,青霉素对其杀菌速率也减慢,无 β-内酰胺诱导性细胞溶解出现。有关这种耐药性在抗生素治疗失利中的作用,仍未尽悉。
3. **接种效应。**动物 A 链菌感染的研究发现:青霉素治疗只有早期应用或感染的链球菌量小时,才能收效。可能在临床诊断坏死性筋膜炎或肌炎时,链球菌不在对数增长期。而青霉素是在链球菌对数生长期最具宏效,因为在此阶段有 5 个青霉素结合蛋白表达出来。反之,在静止期,对青霉素亲和性最高的两个青霉素结合蛋白已不复有。

克林霉素对侵袭性化脓性链球菌感染的疗效

克林霉素治疗 A 链菌实验性感染优于青霉素。不仅如此,人类的回顾性研究也已证明在治疗侵袭性感染病例上,克林霉素也比青霉素好。克林霉素治疗效果更好,可能是由于它能抑制 M 蛋白和毒素合成,后抗生素效应(postantibiotic effect)较大,不影响体内接种即宿主免疫效应如 TNF 合成抑制等。

表 308-3

非 A 族链球菌感染

细菌	Lancefield 分类	感染类型	治疗
无乳链球菌	B	新生儿脓毒症 产后脓毒症 脓毒性关节炎 软组织感染 骨髓炎	氨苄西林或青霉素
粪(或屎)肠球菌	D	心内膜炎 菌血症 尿路感染 脓肿,消化道感染	氨苄西林+庆大霉素*
米氏链球菌	A,C,F,G 及未定型	脓肿 菌血症	青霉素
牛链球菌	D	菌血症 脓肿	青霉素
马链球菌	C	菌血症 蜂窝织炎 咽炎	青霉素
狗链球菌	G	菌血症 蜂窝织炎 咽炎	青霉素
"绿链"	未定型		
涎液链球菌		非病原菌	
变异链球菌		心内膜炎 龋齿	青霉素
血链球菌		心内膜炎	青霉素
温和链球菌		心内膜炎	青霉素

*抗万古霉素肠球菌(VRE)已在增多;利奈唑胺是 VRE 感染的合理选项。

非 A 族链球菌感染(表 308-3)

粪肠球菌和屎肠球菌

粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*)和屎肠球菌(*E. faecium*)是革兰阳性兼性需氧菌,一般不溶血,但亦可出现 α 或 β 型溶血。肠球菌过去分类为 D 族链球菌,因能发酵胆汁七叶苷,并有 D 族抗原。但由核酸杂交研究,现已改称肠球菌。肠球菌常由粪便、尿以及腹内和下肢感染处分离到。肠球菌可致亚急性细菌性心内膜炎,并已成为院内感染的重要病原,这不仅是由于毒力增加,还由于对抗生素的耐药性。首先,多药耐药肠球菌在人际间转移,是医院流行病学家们深为关注的事。其次,从接受喹诺酮及拉氧头孢(moxalactam)抗生素治疗的病人中,已有由体内肠球菌移生处发生的重复感染和菌血症的报告。最后,面对医院内抗生素剧烈压力,肠球菌间的质粒(plasmids)和转座子(transposons)的接合转移(conjugational transfer),已形成对多药耐药的菌株,包括对万古霉素和替考拉宁(teicoplanin)的耐药性。肠球菌对糖肽的获得性耐药性,是由于产生的肽聚糖前体,最终是二肽 D-丙氨酸-D-乳酸,而不是敏感菌中的二肽 D-丙-D-丙。这样的取代即有碍细胞表面糖肽与肽聚糖前体间复合物的生成,而这是抑制细胞壁合成所必需的。由此机制产生的获得性糖肽耐药性,是两类遗传因子授予(Van A 和 Van B)的,常由可动因子携带(转座子),它们编码的脱氢酶(Van H 或 Van HB)和连接酶(Van A 或 Van B),前者可使丙酮酸还原为 D-乳酸,后者则合成 D-丙-D-乳。带有 Van B 型基因簇的肠球菌,大多都能诱导出对万古霉素的耐药性,但对替考拉宁仍然敏感,因为只有在万古霉素存在的情况下才能进行诱导。严重肠球菌感染如心内膜炎及菌血症时,须协同性联合抗菌药治疗,如氨苄西林或万古霉素再加一种氨基糖苷。如有 Van B 型耐药,可用替考拉宁代替万古霉素。遗憾的是,有些肠球菌株对所有已知抗生素都已产生耐药性。β-内酰胺酶阳性(头孢硝噻吩盘〈nitrocefin disc〉阳性)菌株可以氨苄西林及舒巴坦(sulbactam)治疗。萘利唑胺(linezolid)是恶唑二酮类抗生素,对粪肠球菌和屎肠球菌都有效。

牛链球菌

牛链球菌(*S. bovis*)对有基础性胃肠病变或癌症者,也能引起亚急性细菌性心内膜炎和菌血症。但与肠球菌不同,本菌对青霉素仍极敏感。

C 族和 G 族链球菌

这些细菌可由人类和狗的咽喉分离到,产生抗链 O,菌落形态和临床病变种类皆与 A 链菌相似。快速鉴定试验应用前,很多 C 链菌、G 链菌感染都被误作 A 链菌,包括咽炎、蜂窝织炎、皮肤及创口感染、心内膜炎、骨髓炎及关节炎等。但 C 链和 G 链菌感染后发生风湿热,则尚无报道。从事冠状动脉搭桥手术的病人,隐静脉供管处的复发性蜂窝织炎,亦可由这些菌株引起。但对青霉素、红霉素、万古霉素及克林霉素皆敏感。

米氏链球菌

米氏链球菌(*S. milleri*)一般为β-溶血性,亦可为α-溶血或不溶血,在血琼脂平板上产生细小菌落。正常移生于口咽、上消化道和阑尾等处。感染最常见的原因是附近有脓肿形成,如牙脓肿、阑尾周围脓肿等。伴有或不伴有心内膜炎的原发性菌血症以及脑、肺、骨、关节、肝、脾转移性脓肿,为米氏链球菌的典型表现。

无乳链球菌

无乳链球菌(*S. agalactiae*)为B族链球菌,正常人类阴道及消化道皆有此菌移生,偶亦见于上呼吸道。菌落灰白色,稍大于A族链球菌,但有一较窄的溶血带。对杆菌肽有抗拒性,不能水解胆汁七叶苷,CAMP试验阳性,可使马尿酸钠水解。正式鉴定须用族特异性抗血清或利用凝集终点的商品检测包。多糖荚膜是B链的主要毒力因子,也是逃避吞噬的工具。B链现已发现6种不同的荚膜多糖型,即Ⅰa、Ⅰb、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ。因产生调理性型特异性抗体而获得免疫。

在美国和西方国家,B链是新生儿肺炎、脓毒症和脑膜炎的最常见病原,发生率为每1000名活婴分娩中约1.8~3.2例。有B链移生妇女羊膜早破娩出的早产儿,发生早发性肺炎和脓毒症的风险最高。平均起病时间20小时,症状为呼吸窘迫、窒息、发热、深低温等。链球菌自阴道上行至羊膜腔,引起羊膜炎。患儿可在分娩时由产道吸入链球菌,或在宫内吸入羊水所致。受染新生儿40%有肺炎或透明质膜病的放射线征,30%~40%患儿发生脑膜炎。Ⅲ型B链是脑膜炎的主要病原。

迟发性新生儿脓毒症,发生在分娩后7~90日,表现为发热、纳差、嗜睡和激惹。菌血症常见,80%患儿皆有脑膜炎。

成人B链感染见于产后妇女以及末梢血管病、糖尿病和癌症患者。软组织感染、脓毒性关节炎和骨髓炎是最常见表现。治疗虽以青霉素为首选,但实际上很多新生儿都以氨苄西林(300~400 mg/kg·d)加庆大霉素经验治疗。一旦确诊,即应给予青霉素(200~500 000 U/kg·d)。治疗成人菌血症、软组织感染及骨髓炎,每日须用青霉素1000万~1200万单位,如为脑膜炎,尚须增至每日1800万~2400万单位。对青霉素过敏的病人,可用万古霉素和一种第一代头孢菌素。有B链移生的妇女,如发生早产或破膜延长,则在分娩期间应用氨苄西林,能防止新生儿发生B链脓毒症,娩出后,尚须为婴儿应用氨苄西林36小时。妊娠末3月孕妇,须注意筛检早产风险因子,高危者应作链球菌培养。未作此检查的妇女,分娩时可用抗原快速检测包进行筛检,但假阴性率可达10%~30%。免疫球蛋白静脉注射的被动免疫及多价多糖疫苗的主动免疫,收效满意,可能是预防新生儿脓毒症及母亲产后感染的最佳方法。

推荐阅读

Bisno AL, Brito MO, Collins CM. Molecular basis of group A streptococcal virulence. Lancet Infect Dis, 2003, 3:191-200.

A族链球菌毒力的分子基础,本文主要为表面蛋白、细胞外毒素和分子流行病学等方面的评述。

Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM, Jr, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. Infectious Disease Society of America. Clin Infect Dis, 2002, 35:113-125.

美国传染病学会就A族链球菌性咽炎的诊断和治疗提出的已获公认的实用指导原则。

Brook I. Antibacterial therapy for acute group A streptococcal pharyngotonsillitis: Short-course versus traditional 10 day oral regimens. Paediatr Drugs, 2002, 4:747-754.

作者的研究证明:阿莫西林5日疗法,头孢菌素4~5日疗法,或阿奇霉素5日疗法等短程疗法治疗A链咽扁桃体炎,收效似比传统的青霉素10日疗法要好。

Darenberg J, Ihendyane N, Sjolin J, et al. StreptIg Study Group: Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: A European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clin Infect Dis, 2003, 37:333-340.

静脉注射免疫球蛋白G治疗链球菌中毒性休克综合征,本文报告欧洲学者的随机双盲安慰剂对照试验所见。治疗功效仍待证实。

Kotb M, Norrby-Teglund A, McGeer A, et al. Immunogenetic and molecular basis for differences in outcomes of invasive group A streptococcal infections. Nat Med, 2002, 8:1398-1404.

作者等有关免疫遗传学和分子基础与侵袭性A族链球菌感染转归的研究证明:人类白细胞Ⅱ类抗原等位基因改变,可以其对链球菌超抗原所致细胞因子反应的调节作用,影响病情的轻重。
Murray BE. Vancomycin-resistant enterococcal infections. N Engl J Med,2000,342:710 - 721.
抗万古霉素肠球菌感染和抗菌治疗的合理调整。
Neuner JM, Hamel MB, Phillips RS, et al. Diagnosis and management of adults with pharyngitis. A cost-effectiveness analysis. Ann Intern Med,2003,139:113 - 122.
有关成人咽炎的诊断和处理,作者等的研究表明:以观察、培养和两次快速抗原测试,诊断和治疗成人咽炎,收效和费用皆极近似,但在链球菌咽炎流行率约10%时,培养是费用最低而疗效最高的诊疗方法。
Nielsen HU, Kolmos HJ, Frimodt-Moller N. Beta-hemolytic streptococcal bacteremia: A review of 241 cases. Scand J Infect Dis,2002,34:483 - 486.
β-溶血性链球菌性菌血症241例分析表明:丹毒病人如有大疱性损害,死亡率即由5%增至50%。
Stevens DL. Streptococcal toxic shock syndrome. Clin Microbiocl Infect,2002,8:133 - 136.
有关链球菌中毒性休克综合征的综述,强调由于早期诊断的问题仍然存在,彻底手术治疗仍难尽免。

(王贤才,郭累甫 译;曾汉英,何一民,梁黎 校)

第 309 章

风湿热

Alan L. Bisno

定义

风湿热(rheumatic fever)是A族链球菌上呼吸道感染的迟发性非化脓性后发病,也是一种炎症性疾病。临床有多关节炎、心脏炎、皮下小结、边缘性红斑和舞蹈病等症候,以不同组合方式出现。典型表现为急性发热性并多为自限性病变。但对心脏瓣膜的损害则可为慢性和进行性,并在病发多年后,造成心源性病废和死亡。

病原

急性风湿热的发生,须经特定细菌(A族链球菌)在人体特定部位(上呼吸道)的前驱性感染。而皮肤链球菌感染是链球菌感染后急性肾小球肾炎的前驱病变,从未由此发生过风湿热。

大量证据表明:A族链球菌的不同菌株,致风湿性亦有差异。美国分别发生的急性风湿热流行中,作为主导A链血清型的数目常很有限(如3,5,18,24等),感染的A族链球菌常有厚重荚膜,这可由血琼脂平板上的黏液样菌落看出。最常见致风湿血清型的菌株,M蛋白分子都有一共同的特异性外露(表面)表位(specific surface-exposed epitope),大多数急性风湿热病人对该表位的IgM抗体水平皆增高。

发病机制

A族链球菌引起结缔组织炎症反应构成急性风湿热的机制,现仍不详。已就此提出的理论有(1)链球菌产物的毒性效应,特别是链球菌溶血素S和O,二者都能引起组织损伤;(2)组织损伤处抗原-抗体复合体介导的炎症;(3)某些链球菌和人体组织抗原的类似性("分子模拟",molecular mimicry),致有"自身免疫"现象发生。

鉴定这些可能的发病机制,因缺乏风湿热动物模型而难以进行。现在多数学者都倾向于宿主自身免疫反应介导急性风湿热时组织损伤的理论。从咽炎发生到急性风湿热出现之间的长潜伏期,以及A链菌体组分(somatic constituents)与人体组织包括心脏、滑膜和脑基底节神经元等很多抗原性相似的实例,也使此种学说更为可信。总体来说,这些免疫学交叉反应理论上可以对急性风湿热的大多数症候作出阐释,但是迄今还没有直接证据表明这些迹象中的任何一项具有发病机制上的意义。

急性风湿热病人作用于链球菌细胞外和菌体抗原的抗体效价,一般都高于无并发症链球菌感染者。有关细胞免疫方面的资料还较有限。急性风湿热病人对链球菌细胞膜抗原,细胞反应甚为强烈,这可由体外试验时对末梢血中淋巴细胞游走的抑制作用看出。活动性风湿性心脏炎时,心脏瓣膜和末梢血中辅助性淋巴细胞数CD4与CD8细胞数之比皆增高。

有几项研究提示:风湿热的发生可能受到宿主特异性遗传组成的调节,至少部分如此。这些观察包括:(1)风湿热常累及一个家族中一个以上成员;(2)所有经历过有免疫学意义的链球菌感染中,真正发生风湿热的只是其中很小一部分;(3)风湿病人的反复发作倾向;(4)风湿病者对链球菌抗原的免疫反应常甚激烈。但是迄今在特异性Ⅰ或Ⅱ类白细胞抗原(HLA)与急性风湿热易感性的相关性上,仍未得到可靠证明。近来还发现:几乎所有急性风湿热病人B细胞上,都有非HLA同种抗原表达,而对照组检出率不到20%。

流行病学

急性风湿热的流行病学,与链球菌性咽炎相似。发病高峰年龄虽是5~15岁,但原发和复发病例则在成人。由于4岁以下幼儿很少发生急性风湿热,因此有人设想可能须经反复链球菌感染,才能“点燃”宿主发病机制。虽然有些症候如Sydenham舞蹈病和二尖瓣狭窄更多见于女子,但并未发现确切的性别差异。

未治A链菌上呼吸道感染后急性风湿热的发生率,视群体中高度致风湿性菌株的流行度和流行病学情况而异。二次世界大战后的一些年里,对部队中可测M型A链菌所致渗出性扁桃体炎或咽炎,做过周密的前瞻性研究。结果发现:链球菌性咽炎临床表现重和以流行方式出现的病例,约3%未治病例发生急性风湿热。对开放性儿童群体所做地方性链球菌感染的研究,由于很难对链球菌咽炎与链球菌带菌者的病毒性咽炎做出鉴别,而使情况更为复杂;虽然如此,这种情况下的急性风湿热发生率仍显然低于部队中的数字,总发生率不到1%。

前驱性链球菌感染的某些特征,与急性风湿热的发生风险增高有关。如抗链O效价增长幅度和咽部感染菌的持续存在。虽然临床病情较重的渗出性咽炎后发生急性风湿热,比轻型非渗出性咽炎为多,但也有1/3以上病例,是在无症状链球菌感染后发生的,或症状甚为轻微,病人浑然不觉。

有急性风湿热史的病人,发生有免疫学意义的链球菌感染后,复发风险大为增加。风湿热疗养院对风湿热者完成的一份长期前瞻性研究表明:每5例确诊的链球菌感染中,有1例急性风湿热复发。已有风湿性心脏病和有咽部感染症状者,复发风险更大,但随着年龄的增长和与上次风湿发作相距时间的拉长,风险亦趋减低。虽然如此,成年后发作风险还是增加的,而且可能是无限期持续下去。

世界各地都有风湿热,无种族性倾向。温带地区,急性风湿热的发病高峰在较冷月份,即冬季和早春。有利复发的主要环境因素似为居住拥挤,如兵营或类似封闭机构,人口多的家庭等。拥挤有利于A链菌在人群间传播,而在人体多次传代还可使其毒力增加。

急性风湿热仍然肆虐于欠发达地区,如中东、印度次大陆以及非洲很多国家。印度风湿性心脏病患者估计在百万以上。当地土著民众如新西兰的毛利人和澳大利亚土著居民中,急性风湿热发生率极高。与此形成鲜明对比的是:20世纪北美和西欧国家急性风湿热发生率和风湿性心脏病的患病率,已在下降。如美国几个地区每100 000名学龄儿童中,风湿热发生已不到2例。在美国很多城市富饶的郊区,此病已极罕见,而在社会经济状况低下的群体中,特别是大城市人口密集的核心地区,风湿热仍在发生。黑人的发生率高于白人,似与社会经济因素而非遗传因素有关。

但在20世纪80年代中期,美国急性风湿热流行病学出现一些令人震惊的发展。盐湖城、渥太华、哥伦布与阿克伦、俄亥俄、匹茨堡、宾夕法尼亚、纳什维尔和孟非斯、田纳西以及其他很多地区,都有暴发性流行报告。最大的流行发生在盐湖城及其周边地区,1985—2001年共约发生500例(Veasy LG,个人联系)。同样令人震惊的是:这些流行事件中,很多是以居住在郊区的中产阶级白人儿童为主。密苏里和加利福尼亚军训基地也有过急性风湿热流行,这也是20年来从未有过的现象。从急性风湿热患者及其家属、社区以及训练营地发现的A族链球菌,菌落一般都是高度黏液样,属于致风湿性已充分明确的血清型(如3型和18型)。但除盐湖城外到1990年代,这些流行似已消失。

病理

急性风湿热的特征是发生在结缔组织中的渗出性、增生性炎症损害,特别是心脏、关节和皮下组织中的结缔组织。早期损害为基质水肿,胶原纤维断裂,细胞浸润,纤维蛋白样变性。心肌可见广泛变性甚至坏死。稍后出现局灶性血管周围炎症性损害。这些所谓Aschoff结节,几乎可以看作风湿热的标志性损害,中心区为纤维蛋白样物,其外为淋巴细胞、浆细胞和大嗜碱性粒细胞(有些是多核的)。这些细胞的核被拉长,染色质型特殊,有时称为“毛虫样”或“猫头鹰眼”核,视其在镜下断面走向而定。有这些核的细胞称为“Anichkov肌细胞”,但是多数专家都认为它们来自间充质。

心脏改变包括心包炎、心肌炎和心内膜炎。冠状动脉病灶亦可见到。左心房二尖瓣后叶上方,常有一厚实粗糙区(MacCallum斑)。瓣膜损害早期是以小赘生物出现在关闭线上(图309-1)。以后随着愈合

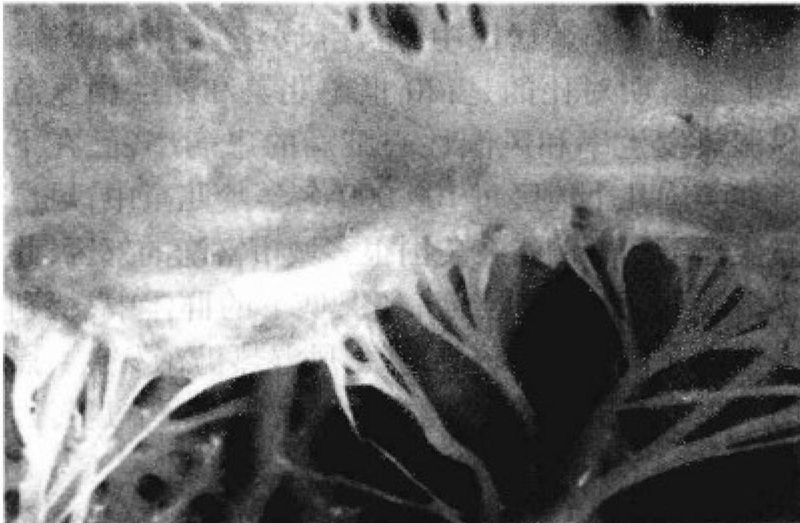


图 309-1 一位死于急性风湿热者沿二尖瓣闭合线出现的多发性疣状赘生物。(由 Virmani R, Farb A, Burke AP, Narula J. Pathology of acute rheumatic fever. In Narula J, Virmani R, Reddy KS, Tandon R, ⟨eds⟩. Rheumatic Fever. Washington, DC: American Registry of Pathology, 1999.)

的发生,瓣膜变厚、畸形,腱索缩短,联合处融合。这些造成瓣膜狭窄和(或)关闭不全。二尖瓣受累最常见,其次是主动脉瓣和三尖瓣;肺动脉瓣偶亦受累。

病理改变方面,急性风湿热时的关节炎特征是出现纤维蛋白性渗出和无菌性积液,而无关节面侵蚀及血管翳形成。皮下小结的组织学特征很多与 Aschoff 结节相同,中心区为纤维蛋白样坏死,外为组织细胞和成纤维细胞,淋巴细胞有时亦可见到,多形核白细胞则罕见。全身较小动脉和小动脉都可有炎症。虽然病理上为弥漫性血管炎,但动脉瘤及血栓形成不是急性风湿热的典型改变。

临床表现

风湿热能累及很多不同脏器系统,主要如心脏、关节、皮肤、皮下组织和中枢神经系统。临床表现差异很大(表 309-1),决定于侵害何系统,是单个还是联合受累,以及受累的轻重。本病的 5 大临床表现极富特征,在诊断急性风湿热的修订 Jones 标准(见下文)中被认为是"主要症候",即心脏炎,多关节炎,舞蹈病,皮下小结,边缘性红斑。还有一些改变虽亦常见,但非特异性,故属"次要症候",它们是:关节痛、发热和某些实验室改变(见下文)。

能确定潜伏期的病例,从前驱性链球菌感染到急性风湿热症状发生,历时 1~5 周。平均潜伏期初发和再发病例皆为 19 日。以急性多关节炎为始发症状的,起病常较急,高热和中毒症状可甚突出。如以孤立性心脏炎为始发症状,则起病可较隐匿,甚至为亚临床性。处在以上两种极端之间可以见到急性风湿热各种程度不同的始发症候(表 309-1)。多数发作时,发热和关节受累都是最早出现的临床症候,但有时腹痛在先,局限于脐周或脐下区。有时疼痛部位和程度以及短暂的腹膜炎征,可能误作急性阑尾炎。如有心脏炎发生,一般是在起病 3 周内。反之,舞蹈病则发生较迟,有时是在其他症候皆已消失后出现。所幸舞蹈病和多关节炎几乎从不同时发生。鼻出血亦可成为急性风湿热的表现,起病时和整个急性期病程中皆可出现,有时可很严重。

主要症候发生率各家报道不一。总的来说,关节炎在初发急性风湿热中约占 75%,心脏炎 40%~50%,舞蹈病 15%,皮下小结和边缘性红斑不到 10%。各项症候发生频度还与年龄有关。心脏炎更多见于年龄较小病例,成年后初发病例中不常见。舞蹈病主要见于 5 岁到青春期年龄段,女多于男,成年男子几未有之。因此成年期发生的急性风湿热,主要表现为关节炎。

关节炎

关节受累程度不一,从单独关节痛到以肿胀、发热、潮红、活动高度受限和剧烈压痛为特征的急性病废性关节炎,皆可见到。常累及四肢较大关节,膝、踝最常见,亦可见于腕、肘。髋和手足小关节偶亦累及。还有为数较少的病例,累及肩、腰骶、颈、胸锁和颞颌等关节。滑液中白细胞数每以万计,以多形核白细胞为主;细菌培养阴性。急性风湿热时的关节受累,特征为游走性多关节炎。但游走不是指一处关节炎消失后,再累及另一关节,而是一些关节相继受累,互有重合。一处关节炎症消失时,另一关节症状开始出现,故给人以病变在关节间游走的感觉。未治病例受累关节可达 16 处,约半数病例受累关节在 6 处以上。

表 309-1

急性风湿热的多种表现:可能特征
高热,虚脱,致残性多关节炎
疲惫,心动过速,心脏新杂音
急性心包炎
暴发性心力衰竭
Sydenham 舞蹈病而无发热及中毒症状
急性腹痛有如阑尾炎
以上症候的不同组合

表 309-2

急性风湿热时心脏炎的临床表现

杂音*
心尖部收缩期杂音
心尖部舒张中期(Carey Coombs)杂音
心包炎
心底部舒张期杂音
心脏扩大
充血性心力衰竭

* 急性风湿性心脏炎时几乎都有1种以上典型杂音出现(详见正文)。

但是这种典型的游走性也不是一成不变的,有些病人可能是屡加性的,故可几处关节同时受累。早期进行有效抗炎治疗,常转为单关节或少关节性。

任何一处关节的炎症,从开始到自行消失,多数病例都不出1周,整个关节受累期不超过2~3周,很少达4周以上,炎症消散完全,不会留下关节损害。有人报道一种罕见的Jaccoud关节炎,即在屡发风湿性多关节炎后发生的慢性风湿热后掌指关节病。但它实际不是关节炎,而是关节周围纤维化,与风湿热的关系亦待澄清。

心脏炎

风湿热能累及心内膜、心肌和心包(表309-2),因此是能引起真正意义上全心脏炎(pancarditis)的疾病。心脏炎是急性风湿热的最重要症候,因为只有它能造成永久性明显脏器损害和死亡。虽然有时临床表现为暴发性,但更多是较为轻和甚至无症状,如无比较明显的伴随症状如关节炎或舞蹈病,可能疏漏失察。诊断心脏炎须具备以下4项表现之一:(1)过去未有过的器质性心脏杂音;(2)心脏肥大;(3)心包炎;(4)充血性心力衰竭。实际上,风湿性心脏炎病人几乎都有急性风湿热的典型杂音存在,除非听诊受到掩盖(如响亮的心包摩擦音,大量心包渗出,心排出量小,严重心动过速等)。如无以下3种杂音之一,心脏炎诊断即应审慎:心尖区收缩期杂音,心尖区舒张中期杂音,心底部舒张期杂音。如有这类杂音,一般在第1周内出现,几乎没有迟过3周的。("单纯"舞蹈病者可能例外,见后文。)心尖部二尖瓣关闭不全的收缩期杂音占有收缩期杂音大部分,为吹风性高音调杂音,以心尖部听诊最佳,会向腋窝,有时向心底部或背部放射。注意须与正常人可能听到的各种心前区功能性收缩期杂音区别。心尖部舒张中期(Carey Coombs)杂音是低音调杂音,取代第3心音或紧随其后出现,清晰止于第1心音之前。此杂音见于各种通过二尖瓣血流增多的情况,故非急性风湿热的标志。它与二尖瓣狭窄时的舒张期雷鸣样杂音的区别是无开放性拍击音(opening snap)、收缩期前增强及第1心音增强(二尖瓣区)。主动脉瓣关闭不全的心底部高音调递减型舒张期杂音,最佳听诊部位是胸骨左缘或主动脉瓣区。杂音短促不显,呼气后上身前靠,最易听到。有些急性风湿热病人虽未听到杂音,超声心动图上仍有二尖瓣关闭不全迹象。但这条不能列为风湿性心脏炎的诊断条件而进入Jones标准,其预后意义亦未明确。

活动性风湿性心脏炎病人的其他主要听诊改变有心动过速(睡眠时亦如此);舒张初期(protodiastolic)、收缩前期或重合性奔马律;第1心音不清晰或质软;心包摩擦音;或因心包积液而使心音消失。充血性心力衰竭早期,肝包膜迅速充胀可致右上腹痛和压痛。心包炎及充血性心衰的所有常见临床症候都能见到。

急性风湿热期间,可能发生多种不同心律失常。最常见的是1度房室阻滞。2、3度传导脏传导阻滞、结性心律、早搏等亦可见到,但心房颤动则常为慢性而非急性风湿症的表现。传导紊乱本身并不表明心脏炎,有无传导阻滞,与以后是否发生风湿性心脏病无关。

超声心动图研究证明:在无风湿性瓣膜病的情况下,急性风湿热和充血性心力衰竭病人,能保存左室收缩功能,但会发生二尖瓣或主动脉瓣关闭不全,也可能二者皆有。因此心衰原因可能是由于瓣膜扩张而非心肌炎所致。

急性风湿热并有严重心脏炎时,有时可见斑片性肺炎。很多作者认为这些肺浸润代表一种特异性风湿性肺炎。但此说实难证实,因为有些临床情况亦可出现类似表现而难以区分,如肺水肿、肺栓塞、并发细菌性肺炎以及危重和中毒性病例的急性呼吸窘迫综合征等。

SYDENHAM 舞蹈病

(小舞蹈病,"ST VITUS 舞蹈病")

这项神经症候是经历一段潜伏期后发生的,潜伏期长短不一,平均长于急性风湿热的其他有关症候。常以"单纯"型出现,即别无其他主要症候,或经过为时数月的潜伏期后出现,而此时所有其他急性风湿活动症候皆已消失。舞蹈病的特征是出现快速无目的和非随意性运动,以肢体和面部最为显著。上下肢出

现不规律不协调的抽动，有时限于一侧（偏身舞蹈病）。面肌抽搐、做鬼脸、龇牙咧嘴、歪扭等引人瞩目。说话口齿不清、佶屈聱牙。舌伸出时会不由自主地退缩，舌肌的非同步性收缩外观有如一袋软虫。睡眠期间非随意性活动消失，休息、镇静或刻意下可能部分抑制。

舞蹈病患者全身肌肉软弱，肌肉不能保持强直性收缩状态。如请患者紧握检查者手指，会出现紧握与松弛交替现象，即所谓"挤奶女工动作"。膝抽动可呈摆动性。脑神经及锥体束不致受累，各种感觉功能亦无改变。但脑电图可能出现异常慢波活动。

情绪不稳是 Sydenham 舞蹈病的特色，因常先于其他神经症候发生，以致老师和父母都对其怪异的人格改变困惑不解。

有人认为儿童中的强直症（obssessive-compulsive disorders）及其他障碍，可能也与舞蹈病一样，同为链球菌感染的后遗症。

皮下小结

这些小结是质硬、无痛的皮下损害，大小不一，从数毫米至约 2 cm 不等。其上皮肤可以自由活动，亦未发炎。损害常分批出现于骨面或骨隆起处及肌腱上。好发于肘、膝、腕伸侧、枕部以及胸、腰棘突等处（图 309-2）。小结几乎从不会作为急性风湿热的唯一主征出现，而是伴有心脏炎，且心脏受累的临床表现常甚重。通常起病至少 3 周后才会有小结出现，一般持续 1 ~2 周。顽固性心脏炎时，可反复成批出现。类似小结亦可见于系统性红斑狼疮（SLE）及类风湿性关节炎（RA）时，但 RA 的皮下小结较大，持续时间也比风湿热长。

边缘性红斑

皮疹以红斑或丘疹开始，向外发展，而中心皮区则恢复正常。邻近损害融合，形成环状或为匐行性，损害隆起或平伏，不痒也不发硬，压之褪色。大小差异显著，大多见于躯干和肢体近端，面部不会发生。损害存在时间短暂，并能游走，由此及彼，有时就在检查者眼下改变，但不留下瘢痕。加热可使红斑出现。单个损害可在数分钟至数小时内出没，但整个过程可能间歇性发生，历时数周至数月，不受抗炎治疗的影响；持续存在也未必表示预后不良。绝大多数病例的边缘性红斑，皆与心脏炎伴随，也常与皮下小结偕发。

实验室检查

急性风湿热没有特异性实验室检查项目可资诊断。白细胞常增多，分类以多形核白细胞为主。患者一般都有轻至中度正常细胞和正常色素性贫血。急性炎症表现至为突出，包括血清 C 反应蛋白水平增高，血沉加速。但"单纯"舞蹈病则例外，它可在炎症指标恢复正常后很久发生。

尿中可有蛋白和红、白细胞。活检已发现各种肾改变，但作为 A 族链球菌感染后急性肾小球肾炎典型征象的增殖性肾小球改变，极少见于急性风湿热时。心电图和放射线检查可能发现心律失常、心包炎及充血性心力衰竭。二维回波多普勒和彩色连续多普勒超声心动图则可证实心肌和瓣膜功能失常及心包积液。

实验室检查对急性风湿热诊断的主要意义是明



图 309-2 一位急性风湿性心脏炎病人背部棘突上出现的皮下小结。（S. Levine 医师惠赠。）

确近期A族链球菌感染。咽培养皆不可少,但阳性者为少数。培养阳性率低,仍难作出解释,可能部分是由于从咽部感染发生到做咽培养,已相距数周之久。80%以上急性风湿热病人,抗链O血清效价增高。若作两种链球菌抗体试验,如抗链O外再加抗DA酶B或抗透明质酸酶,则90%急性风湿热病人至少会有一项阳性。近来推出的一套3项测试,95%以上急性风湿发作病人都能确定近期有过免疫学意义的链球菌感染。所谓效价"增高"的界定不一,决定于所用试验方法、病人年龄和地区影响。但抗链O成人>200 Todd单位,或儿童>320 Todd单位,一般皆考虑增高。风湿发作早期就诊的病人,有时系列采样可能发现链球菌抗体效价的进行性增高。

病程和预后

急性风湿热如不治疗,发作平均历时约3月。心脏炎较重的病人,病程常较长,如可达6月之久。风湿活动持续6月以上的病例,不到5%。这些人中,有些只限舞蹈病,其他方面仍属良性。有些则为持续性活动性炎症,包括心脏炎、关节炎和皮下小结等。"慢性风湿热"更多见于此前有过一次以上发作的病人,心脏受累较多且较严重。

以前没有风湿性心脏病的患者发生充血性心力衰竭,不是由于心肌炎本身,而是由于炎症性瓣膜炎和瓣环扩张,较重病例还伴有腱索延伸和二尖瓣叶脱垂。急性风湿热急性期死于顽固性心肌炎者,现已罕见。急性发作一旦消失,唯一长期留下的后发病是风湿性心脏病,主要表现为二尖瓣和主动脉瓣结疤和钙化(第72章),并由此导致关闭不全和狭窄。就心脏角度而言,预后在很大程度上决定于病人初诊时的临床所见。如一项大型研究指出:急性风湿发作期间检查并在10年后复查的347例患者,急性发作期间没有心脏炎的,随访中只有6%留下心脏病。原无心脏病,急性发作时有轻度心脏炎(即有心尖收缩期杂音但无心包炎及心衰)的病人,预后较好,因为10年后有心脏杂音的只约30%。急性发作期间约40%有心尖或心底部舒张期杂音和70%有心衰、心包炎的病人,以后留下风湿性心脏病。原有心脏病和10年中反复发生急性风湿热的,预后较差。

以上资料表明:急性发作时未发生心脏炎并防止急性风湿热复发的病人,发生风湿性心脏病的可能性最小。但"单纯"性舞蹈病亦属例外。因为有些病人初诊时无心脏炎迹象,但在长期随访中亦可发现风湿性瓣膜病。何以如此,现仍未详,有人认为是由于舞蹈病发生的潜伏期甚长,早先有过的心脏炎,到神经症候出现时已经消失。此外,这些病人中,有些已由超声心动图检查发现有亚临床性瓣膜炎存在。

表309-3

风湿热初次发作的诊断准则(JONES标准,1992)*

主征	次征	A族链球菌感染的佐证
心脏炎 多关节炎 舞蹈病 边缘性红斑 皮下小结	临床表现 　关节痛 　发热 实验室检查 　急性期反应物↑ 　血沉↑ 　C反应蛋白↑ PR时间延长	咽培养或快速链球菌抗原试验阳性 链球菌抗体效价增高或动态增长

*如此前有A族链球菌感染证据,则有两项主征或一项主征及两项次征,即表明急性风湿热的可能很大。

由美国心脏学会风湿热、心内膜炎及川崎病专题写作组:风湿热诊断准则:Jones标准,1992年修订。见JAMA,1992,268:2069-2073.惠准引用。

诊断

有多项主要症候或在流行情况下,急性风湿热虽易发现,但在另外一些情况下,确诊可能极为困难,因为很多人可能只有1项主要症候,又没有可资确诊的实验室检查项目。但是确诊此病又是非常重要的,因需据此对病人提出长期抗菌预防问题(见下文)。1944年提出,后经美国心脏学会修订的T. Ducken Jones诊断标准,意在尽量减少诊断过头和不足(表309-3)。最近(1992年)的一次修订,是为初发急性风湿热提供的诊断标准。虽然多数复发性急性风湿热都符合该标准,但有些病例的复发诊断可能不是很明显的。如有近期链球菌感染佐证,并有两项主要症候或一项主征两项次要症候,即表明急性风湿热的可能性很大。虽然咽培养阳性及A链菌快速抗原试验,技术上已能满足此条需要,但在秋、冬季节,学龄儿童中链球菌带菌率15%,不算罕见。作用于链球菌细胞外产物的抗体效价增高,虽不能据以诊断急性风湿热,但足以表明近期有过免疫学意义的链球菌感染。反之,如果一系列链球菌抗体试验皆未发现近期感染迹象,则应认为急性风湿热难以诊断。

修订的Jones标准,当然只是一些原则。如果只

有多关节炎一项主征,运用此标准即极困难。此时只有排查其他病因性多关节炎包括类风湿性关节炎、Still 病、Lyme 病、病毒性关节炎(如风疹、乙肝)、发疹前的早期 Henoch-Schönlein 紫癜、脓毒性关节炎(含淋菌性关节炎)以后,才能诊断急性风湿热。随着经验的增多,超声心动图发现瓣膜关闭不全(须用绝对条件以区分生理性反流),也可能有助于一些病例的诊断。超声心动图对急/慢性风湿性心脏病的检查和处理价值已有定论。

有些病人叙述的多关节炎症候,起病和病程都不典型,水杨酸盐治疗未见突出效果,亦未伴有其他急性风湿热临床症候。这些人有时被列为"链后反应性关节炎"(post-streptococcal reactive arthritis)。但是否确实另有这一病变实体,它与风湿热关系如何,现仍不详。在得到进一步澄清前,如果这些人符合 Jones 标准,并已排查其他相关诊断,仍应认定急性风湿热。

血清病也是经常需要认真考虑的,特别是此前已因呼吸道感染用过青霉素或其他抗生素的病人。系统性红斑狼疮(SLE)、镰状细胞血红蛋白病和感染性心内膜炎,皆可波及关节和心脏。鉴别诊断上其他要考虑的有先天性心脏损害,病毒性与特发性心肌炎和心包炎以及心脏功能性杂音。系统性红斑狼疮病人中,已有非家族性舞蹈病报道,少数是与口服避孕剂有关,基底神经节受累的肿瘤病人亦尝有之。Gilles de la Tourette 综合征时的非随意性抽动,可能与舞蹈病混淆。现在还不能肯定:妊娠期间的舞蹈病发作("妊娠舞蹈病",chorea gravidarum),有多少是风湿热发作所致。其他有时亦与急性风湿热混淆的病变还有痛风、结节病、Hodgkin 病、急性白血病等。

在某些情况下,虽未符合表 309-3 中所载条件,亦可诊断急性风湿热。以 Sydenham 舞蹈病为仅有风湿症候,就未必能满足 Jones 标准的要求。由于前驱性链球菌感染与神经症候的出现,时间相去甚远,因此包含在次要症候中的炎症迹象可能已不复有,原已增高的抗体效价,可能亦已减低。病情隐匿而进展徐缓的心脏炎(indolent carditis)病人,亦可存在类似情况,他们可能要到风湿热发生数月后,才引起医生的注意。已有风湿性脏心脏病的患者,要确定复发性风湿性心脏炎证据可能也非易事,除非有瓣膜受累或有心包炎发生。而这种情况特别在发展中国家是很常见的,此时如有几个小症候及近期链球菌感染证据,就可作出印象诊断,当然其他相关病变如感染性心内膜炎应已排除。

治疗

抗生素不能改变风湿热病程经过,也不能影响以后心脏炎的发生。虽然如此,一般仍给予一个疗程的抗生素,意在清除扁桃体和咽部残留致风湿性 A 族链球菌,以防向亲密接触者传播。推荐的疗法与通常急性链球菌性咽炎的治疗相同(第 308 章)。非青霉素过敏病人,以苄星青霉素 G 为宜。完成当前抗菌治疗后,应即开始抗链持续预防(下文)。

抗炎药治疗,对急性风湿热很多症候都有抑制功效。但它们不能"根治"此病,也不能防止以后风湿性心脏病的发生。但对病情极为轻微及可疑病例,不宜做此治疗,因为抑制临床症候可使诊断掩匿不显。阿司匹林和皮质激素,是应用最广的药物。前者用于急性多关节炎而心脏炎甚微或无,亦无充血性心力衰竭症候的病人。阿司匹林在退烧、减轻毒性症状和关节炎症上,极具功效。儿童日量 90 ~ 100 mg/kg,成人每日 6 ~ 8 g,等量分服,4 小时 1 次,24 ~ 36 小时后,可改为每日 4 次,清醒时服药。水杨酸盐水平 25 mg/dL,一般即可满意收效。开始先用亚最适剂量,以数天时间,渐增至最适量,可以减少恶心呕吐的发生。应注意明显消化道出血和水杨酸盐中毒症候(如呼吸加速,耳鸣等)。2 周后减至 60 ~ 70 mg/(kg · d),再服 6 周。以上用药方案,是就一般情况而言。阿司匹林具体剂量,应根据临床反应、血中水杨酸盐水平和病人对药物的耐受性等情况决定。

皮质激素治疗,一般只限于有充血性心力衰竭的严重心脏炎病人、不能耐受大剂量水杨酸盐治疗的病人,以及水杨酸盐治疗未能获得充分控制的病人。泼尼松开始每日可用 40 ~ 60 mg,分次服用。2 ~ 3 周后缓渐减量,再经 3 周停药。暴发性心脏炎、心衰严重者,可静脉输注皮质激素。像其他接受皮质激素治疗的病人一样,医生亦须十分关注消化道出血、钠与水潴留及葡萄糖耐量失常等问题。抑制垂体 - 肾上腺轴及宿主免疫系统问题也是可能存在的,但因治疗时间相对为短,通常应无大碍。无需动用皮质激素的病人,非激素抗炎药虽是合理选项,但有关它们在急性风湿热中应用的经验,还极少报道,故用药方案仍待明确。

抗炎治疗停止后,急性风湿热的临床及实验征象又可复发。皮质激素治疗后,比阿司匹林治疗更易发生这种治疗性"反弹"。水杨酸盐治疗延至 9 ~ 12 周,原用皮质激素者,停药后再以阿司匹林续治 1 月,

表 309-4

风湿热的二级预防(防止复发)*

药物	剂量	用药方式
苄星青霉素 G	120 万单位每 4 周 1 次*	肌肉注射
	或	
青霉素 V	250 mg 每日 2 次	口服
	或	
磺胺嘧啶	体重≤27 kg(60 lb)者 0.5 g 每日 1 次	口服
	体重>27 kg(60 lb)者 1.0 g 每日 1 次	
对青霉素及磺胺嘧啶过敏者		
红霉素	250 mg 每日 2 次	口服

*高危情况下,应每 3 周注射 1 次。

由 Dajani A, Tarbert K, Ferrieri P, et al. Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: A statement for health professionals. Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Pediatrics, 1995, 96:756. 版权属美国儿科学会。

可使"反弹"减少。充血性心力衰竭可按常规调治。如用洋地黄,务须注意活动性心肌炎病人的药物性心律失常问题。Sydenham 舞蹈病人要有一安静环境,苯巴比妥、地西泮(安定)类镇静剂可能有助。血浆置换和免疫球蛋白静注,治疗顽固性严重舞蹈病,现亦在试验中。

急性发作完全消失后,病人此后体力活动水平当视心脏情况而定。未残留心脏病者,可以充分恢复活动,不加限制。重要的是不要由于病人自己或父母、教师、雇主对风湿病病程理解的不足,而使病人受到不应有的病废限制。

预防

急性风湿热的"一级预防"(primary prevention)是准确诊断和适当治疗链球菌性咽痛(第 308 章)。虽然理论上是一目了然的,实际上一级预防是难以达成的。很多人口稠密的社区,发生急性风湿热的风险很大,而儿童的自限性疾病如咽痛之类,可能从来不去看医生,无从提供咽喉培养方面的服务,以利诊断。加之还有 1/3 以上病例的急性风湿热,可能是在临床隐性链球菌感染后发生的。

因此,防止与急性风湿热有关的死亡率和慢性心源性病变,也许最有效的方法是"二级预防"(secondary prevention)。即把重点放在已有风湿发作,而发生有免疫学意义的上呼吸道链球菌感染后又极易复发的病人。再次发作常有相似性,因此上次发作时有过心脏炎的病人,复发时亦常累及心脏,而使心脏损害更为加重。由于急性风湿热复发时,即使只有关节炎或舞蹈病,仍可发生心脏炎,因此一切已确诊有过急性风湿热发作的病人,都应给予持续抗菌预防,防止有症状和无症状链球菌感染。具体方案见表 309-4。最有效的是苄星青霉素 G 肌注 4 周 1 次[●]。坚持做到这点的病人,风湿复发极为罕见。但在世界某些地区,急性风湿热发生率和复发风险都极高,3 周注射一次,防护更为完善。

肌肉注射或口服法预防风湿热,总共持续多久,仍未尽悉。已知随着年龄的增长和与上次发作间隔时间的拉长,风湿复发的可能性也较小,即使复发,发生心脏炎的风险亦低。初次发作时幸未发生心脏炎的病人,以后风湿再发的可能性也不大,即使复发,发生心脏炎的可能性也较小。这些情况提示:无需对所有风湿病者进行预防性处理。美国心脏学会推荐的二级预防持续时间见表 309-5。是否停止持续性风湿预防,应根据医生的风险评估和复发可能造成的结果,并取得病人的知情同意,因人制宜地作出决定。要特别关注那些很易获链球菌感染的人,如学龄儿童的父母、学校老师、入伍新兵、护士、儿科医师以及急性风湿热高发区居民等。停止预防的病人,还应严嘱一旦出现咽炎症状,立即随诊。

风湿性瓣膜性心脏病患者,接受牙科或其他可能引发菌血症的手术操作时,须作预防性处理,以防发生细菌性心内膜炎。但未残留心脏病的风湿病患者,

表 309-5

风湿热二级预防持续时间

分类	持续时间
风湿热并有心脏炎及残留心脏病(永久性瓣膜性心脏病*)	末次发作后,至少 10 年,且至少需到 40 岁;有时需终生预防
风湿热有心脏炎但未残留心脏病(无瓣膜性心脏病*)	10 年或已完全进入成年阶段(取时间更长的)
风湿热但无心脏炎	5 年或至 21 岁(取时间更长的)

*临床或超声心动图确定。

由 Dajani A, Tarbert K, Ferrieri P, et al. Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: A statement for health professionals. Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Pediatrics, 1995, 96:756. 版权属美国儿科学会(1995 年)。

无需作此防治。心内膜炎的预防对策(第310章),不同于预防急性风湿热,接受风湿热预防的病人,不能以此而免除心内膜炎的预防。这点不但是病人,包括内科和牙科医生在内,往往认识不足。

A 级论证文献

❶Manyemba J, Mayosi BM. Intramuscular penicillin is more effective than oral penicillin in secondary prevention of rheumatic fever——a systematic review. S Afr Med J, 2003, 93:212 – 218.
作者等系统复习文献后指出:青霉素肌肉注射二级预防风湿热,比青霉素口服收效更佳。

推荐阅读

Berrios X, Del Campo E, Guzman B, Bisno AL. Discontinuance of rheumatic fever prophylaxis in selected adolescents and young adults. Ann Intern Med, 1993, 118:401 – 406.
复习文献并结合新近资料,讨论何时可以结束风湿热预防。

Dinkla K, Rohde M, Jansen WT, et al. Rheumatic fever-associated Streptococcus pyrogenes isolates aggregate collagen. J Clin Invest, 2003, 111:1905 – 1912.
化脓链球菌能与胶原结合,风湿热病人血清中如有胶原反应性自体抗体存在,就可能成为链后风湿病的基础。

Gentles TL, Colan SD, Wilson NJ, et al. Left ventricular mechanics before and after acute rheumatic fever: Contractile dysfunction is closely related to valve regurgitation. J Am Coll Cardiol, 2001, 37:201 – 207.
研究急性风湿热前后左室机械功能,证明收缩功能异常与瓣膜反流关系密切,指出急性风湿热发作期间及其后导致心肌损害的有关因素。

Minich LL, Tani LY, Pagotto LT, et al. Doppler echocardiography distinguishes between physiologic and pathologic "silent" mitral regurgitation in patients with rheumatic fever. Clin Cardiol, 1997, 20:924 – 926.
作者等为急性风湿热病人尚未听到杂音的生理和病理性"寂静"型二尖瓣反流,提出多普勒超声鉴别条件。

Marcus RH, Sareli P, Pocock WA, Bardow JB. The spectrum of severe rheumatic mitral valve disease in a developing country. Ann Intern Med, 1994, 120:177 – 183.
分析南非所见700例以上严重风湿性心脏瓣膜病的人口学统计资料、病理及血流动力学改变。

Veasy LG, Tani LY, Hill HR. Prevalence of acute rheumatic fever in the intermountain areas of the United States. J Pediatr, 1994, 124:9 – 16.
分析1985—1992年美国盐湖城收治的274例急性风湿热人口统计学和临床症候。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,蔡至道,黄丽丽 校)

第310章
感染性心内膜炎

Henry F. Chambers

定义

感染性心内膜炎(infective endocarditis;IE)是心脏内膜感染,一般都是细菌引起的。IE主要侵害心瓣膜,但有些病例心间壁亦被累及。传统上IE被分为急性和亚急性两类,即由就诊前症状发生时间长短区分,但这种区分是有一定随意性的。根据病原菌和受累瓣膜的分类,与临床关系更为密切。

流行病学

有关IE发生率的估计数字,因研究群体而异。多数研究都发现,在一般群体中,IE发生率是每年每10万人口中约1.7~4.9例。近来对美国费城市区的研究是每10万人口中11.6例,这项研究,社区获得性自身瓣膜心内膜炎(community-acquired native valve endocarditis)虽与过去发表的数字相当(4.45例/10万),但由于研究人口中,静脉吸毒者较多,因此总体发生率较高。静脉吸毒者(intravenous drug users)的IE发生率[150~2000例/(10万人·年)]远高于一般群体。IE最常见于中年和老年人,这与前抗生素时代也明显不同。男性多于女性(1.7:1)。

有些病人发生心内膜炎虽无确切危险因素,但已发现可使血流在心内膜面或越过瓣膜时发生湍流(turbulent flow)的心内情况,能诱发IE(表310-1)。历史上,有瓣膜功能异常的风湿性心脏病,曾是IE最常见的基础病变,但在抗生素时代,影响已在减低,特别是在发达国家。变性类瓣膜病也与IE有关,特别是在老人中。老年性钙化与IE危险因素相关性正在增加,反映在IE病人中,主动脉瓣受累率的增多。有明显意义的先天性心脏病,大多可使IE风险增加,特别是复杂性发绀病如单一心室状态,大血管错位,Fallot四联征等。同样,手术造成的肺体分流,也可使病人处于IE高危境地。

二尖瓣脱垂(mitral valve prolapse;MVP)现已成为IE的最常见心脏基础病变,统计数字也显示MVP在一般群体中甚为常见(4%)。重要的是,MVP只有二尖瓣叶已发生肥厚和反流时,才会使心内膜炎的发生风险增加,比一般群体约高出10倍。肥厚型心肌病患者发生IE风险也增加,特别是伴有流出道梗阻时。人工心瓣膜(prosthetic cardiac valves)是IE的强烈危险因素。较早研究提示人工瓣膜置入后最初5年的累计风险是3%~5.7%,更能反映现代手术技术的新数据是术后12月中累计风险1%,5年风险2%~3%。此外,过去有过心内膜炎也是今后发生此症的明显危险因素。

除以上心脏情况外,还有几种系统性内科情况也能诱发IE。静脉吸毒就是人们熟知的IE危险因素。在静脉吸毒者中,人免疫缺陷病毒(HIV)是可使IE风险增高的一项独立危险因素,可因CD4计数减低而使风险增加。插管相关菌血症是院内心内膜炎的重要危险因素。末期肾病患者(特别是长期接受血透析的)和糖尿病人发生IE风险增加,也许是由于前者须反复进入血管,以及二者都有低度免疫抑制的情

表310-1

可使心内膜炎风险增加的情况

较常见	次常见
二尖瓣脱垂	风湿性心脏病
瓣膜变性病	特发性肥厚性主动脉瓣下狭窄
静脉吸毒*	肺体循环分流*
人工瓣膜*	主动脉狭窄
先天性异常(瓣膜或间壁缺损)	过去曾患心内膜炎*
	发绀型复杂性先天性心脏病

*发生心内膜炎的风险最高。

况存在。

二尖瓣是IE时最常受累的心瓣膜,其次是主动脉瓣。但二尖瓣脱垂(MVP)仍然是IE的最常见基础病变。很多研究中,主动脉瓣IE报道的增多,可能是由于风湿性二尖瓣病的减少和人口老龄化的影响。次常见受累瓣膜依发生率为序是二尖瓣和主动脉瓣联合病变,三尖瓣,左右心混合感染,肺动脉瓣等。

微生物学

社区获得性自身瓣膜心内膜炎90%病例的病原都是葡萄球菌、链球菌或肠球菌。这些细菌是IE微生物谱的主体,因为它们表达的特异受体,能附着和黏附在已受损害的瓣膜表面,又是皮肤、口咽和泌尿生殖道的正常栖生物,常有机会进入血流。链球菌仍旧是社区获得性IE的最常见病原,除非研究群体受转诊医院或域区影响而有偏误,或有大量静脉吸毒者进入,此时金黄色葡萄球菌是最常见的病原。

草绿色链球菌(亦称α-溶血性链球菌)是引发自身瓣膜IE的最常见链球菌,正常栖居口咽,包括血链球菌(*Streptococcus sanguis*),变异链球菌(*S. mutans*),温和链球菌(*S. mitis*)等。B族链球菌为β溶血微生物,也是正常口咽和泌尿生殖道菌丛,为肝硬化、糖尿病和静脉吸毒者的常见IE病原。反之,A族链球菌虽也是β溶血型,却很少引起心内膜炎。与牛链球菌(*S. bovis*)(D族链球菌)有关的IE,应立即以内镜检查结肠腺癌及其他胃肠恶性损害。肺炎球菌性心内膜炎已在减少,如有,极具暴发性,可能是Austrian(或Osler)心内膜炎、脑膜炎和肺炎三联征的组成,发病率和死亡率皆高。

金黄色葡萄球菌是静脉吸毒者IE的最常见病原体(60%病例),特点是可致急性心内膜炎,高热,进展迅速,病程不超过数日。值得注意的是社区获得性金葡菌性菌血症病人中,20%~25%有心内膜炎,如多次培养皆为此菌,即应考虑本病。凝固酶阴性葡萄球菌对自身瓣膜心内膜炎是罕见病原,但对人工瓣膜心内膜炎则是重要病原体,一般为亚急性表现。

肠球菌性菌血症比肠球菌性心内膜炎常见得多,特别是在住院病人中。但无论社区获得性还是院内获致的心内膜炎,仍有很多病人是肠球菌引起的。多数病人的细菌估计来自生殖泌尿系统,临床表现为亚急性。但与肠球菌性菌血症不同,肠球菌性IE可能是社区获致的,感染无确切来源,此前即有瓣膜性心脏病,无多微生物性菌血症。像多数肠球菌感染一样,绝大多数(90%以上)病例都是粪肠球菌(*Enterococcus fecalis*)所致。

约5%心内膜炎病人是革兰阴性细菌HACEK组引起的,即嗜血杆菌(*Haemophilus*),放线共生放线杆菌(*Actinobacillus actinomycetemcomitans*),人心杆菌(*Cardiobacterium hominis*),啮蚀艾肯菌(*Eikenella corrodens*),金氏菌(*Kingella*)等。这些培养不易的微生物虽常能在7日内由血培养中生长,但有些菌株可能需培养14~21日,因此要通知微生物实验室,意在培养这些微生物,请注意保留培养。还有很多革兰阴性杆菌也有引起IE的报道,但更少见。

真菌性心内膜炎很难诊断和治疗,最常见于有静脉吸毒史、近期心脏手术和血管内长期留置导管的病人,特别是用于静脉营养时。IE病人中最常见的真菌是曲霉(*Aspergillus*)和念珠菌(*Candida*)。曲霉很少在血培养中生长,一般都须以病理标本(栓塞处或赘生物)培养,而念珠菌则能由血培养。二者死亡率皆极高,常在50%以上。

特殊情况:医院感染性心内膜炎和人工瓣膜

医院心内膜炎(nosocomial endocarditis)是在医院获得的心内膜炎,即在住院48小时后发生的或与医院操作有关的心内膜炎。在所有IE中,医院心内膜炎约占病例数的9%~17%,一般与血管留置插管有关,因此最常见的病原是金黄色葡萄球菌和凝固酶阴性葡萄球菌。此外,还有相当数量的医院心内膜炎是肠球菌和真菌引起的。

人工瓣膜心内膜炎可按瓣膜手术后发病时间分为以下3类:早期(术后<2月),中期(2~12月),晚期(>12月)(表310-2)。早期病例以葡萄球菌特别是

表 301-2

人工瓣膜心内膜炎病原(按发生率排序)

早期 (术后<2月)	中期 (术后2~12月)	晚期 (术后>12月)
凝固酶阴性葡萄球菌	凝固酶阴性葡萄球菌	链球菌
金葡菌	肠球菌	金葡菌
革兰阴性杆菌	金葡菌	凝固酶阴性葡萄球菌
肠球菌	真菌	肠球菌
真菌	链球菌	
类白喉杆菌		

凝固酶阴性葡萄球菌为主,发生IE估计大多与围手术期感染有关。另如革兰阴性微生物,类白喉菌,真菌等,也是早期病例较常见的。中期发病者,微生物谱极为相似,革兰阴性细菌和类白喉菌渐少,而链球菌渐见增多。术后1年以上发生的晚期病例,细菌谱已更接近社区获得性自身瓣膜病时,即以链球菌和金黄色葡萄球菌为主,不过凝固酶阴性葡萄球菌在人工瓣膜组中统计稍多。

病理生物学

IE的实验模型证明:IE是以可预见的过程发生的,即心内膜损害,血小板和纤维蛋白聚集形成无菌赘生物,短暂菌血症造成赘生物播散,心内膜面微生物繁殖和入侵。

大多数(但不是所有)IE都是由心内膜面损害开始的。造成心内膜损害的因素很多,从风湿病到老年性变性和钙化,实际上,任何激烈湍流和高压梯度都可能伤及附近心内膜。接着是在损伤处形成纤维蛋白与血小板聚集物,由此构成的无菌赘生物,也称无菌性血栓性心内膜炎(nonbacterial thrombotic endocarditis;NBTE)。它可能是系统性疾病时自行发生的,如癌症及其他消耗性疾病(wasting disease)患者的消耗性心内膜炎(marantic endocarditis),系统性红斑狼疮时的Libman-Sacks心内膜炎等。暂时发生菌血症(如远处感染,牙龈病)时,原先无菌赘生物亦可被种植。有些细菌如葡萄球菌和链球菌,比其他细菌更易与赘生物贴附,因此更易引起IE。以后细菌就在赘生物中繁殖,最终可达每克组织10^9~10^{11}集落形成单位的负荷量。由于心瓣膜只是纤维组织上的内皮,并无血液供应,此处赘生物同样也是没有血管分布的,因此抗生素难以到达,愈合也很困难。

临床表现

病史

IE的初期表现个体差异很大,故有时很难诊断。前已指出,有些病例急性起病,几天中症状即可迅速发展,医生对这类病人发生IE的可能必须具有高度警觉,因为诊断线索可能已被来势汹汹的脓毒感染所掩盖。有些病例发生又很隐匿,以非特异性症状出现,可能已发展数周或数月。疑为IE的病例,初步病史须包括系统回顾,旅游史,还须深入了解与健康有关的行为习性,如服用违禁药物和性活动等。多数IE病人都有非特异性体质症状,如疲劳,萎靡,消瘦等。近半数病例有骨骼肌肉症状,自关节炎至弥漫性肌痛不等;5%~10%病例的主诉是下背痛,甚至在无骨髓炎和硬膜外脓肿的情况下亦可见到。很多静脉吸毒者的心内膜炎有胸膜炎样胸痛症状,因此三尖瓣IE可能很像肺炎。院内感染的IE常以充血性心力衰竭和低血压症状出现,但也可能是隐匿发生的。

查体

患者应做全面体检,注意追索IE的外周症候(表310-3)。多数病人都有发热,统计大多接近95%,但老人和肾衰竭、充血性心力衰竭病人可能无发热反应。脉压差(pulse pressure)增大,应警惕急性主动脉瓣关闭不全的可能。注意检查皮肤有无栓塞现象,如淤点,Osler结节,Janeway损害,斑片状出血(splinter hemorrhage)等。淤点最常见于结膜、腭和肢体;像IE的其他外周症候一样,它们也是非特异性的,但有提示作用(图310-1)。Osler小结是疼痛性小结,最常见于手指和足趾掌(跖)面,常有消长,急性IE时罕有此征(图310-2)。Osler小结曾被认为是免疫学现象,现在看来虽可能有免疫复合体介入,但更可能是

表310-3

感染性心内膜炎病人的查体和实验室检查所见

阳性发现	病例%
发热	80~95
听到杂音	85
新杂音或杂音改变	15~47
神经异常	20~40
脾大	0~60
淤点	20~40
斑片状出血	15
Osler结节	10~25
Jeneway损害	<10
Roth斑	<5
慢性病贫血	50~90
白细胞增多	20~66
血沉加速	90~100
镜下血尿	50~70
类风湿因子阳性	40~50
胸片异常(渗漏,浸润,脓毒性栓子)	67~85(右心IE)

IE=感染性心内膜炎。



图 310-1 感染性心内膜炎的淤点。

微栓引起的。Janeway 损害是无痛性出血斑，最常见于掌跖，是栓塞所致，比其他皮肤症候少见。斑片状出血是甲床出现的褐红色线状损害，压之不褪，与指甲生长方向垂直。局部外伤时也能见到此型出血。

患者须作眼底检查，注意 Roth 斑、脉络膜视网膜炎(chorioretinitis)、内眼炎(endophthalmitis)等征，后面两种是大多数真菌性 IE 患者都有的。注意检查心脏，有无收缩或舒张期杂音及充血性心力衰竭征象，后者为预后不良的征兆。需要提及，静脉吸毒者初诊检查时发现有病理性杂音的，比非吸毒者少，当然在住院期间，大多也会在某一时段听到杂音。注意心衰征象之有无。此外还须作一全面神经系统检查，注意局灶性神经缺失征，也为今后住院期间留下一份基础记录。神经系统检查，可能发现大血管栓塞，脑神经麻痹，视野缺损，以及广泛性中毒性代谢性脑病和意识改变等。

实验室检查

初次实验室检查须包括全血细胞计数及分类，电解质及肾功能，尿液分析，胸部 X 光片，心电图等。所有病人至少都要做 3 次血培养，很多人入院时还须作超声心动图(讨论见后)。亚急性 IE 病人大多有慢性病贫血。白细胞计数增多与否不定，急性 IE 时增高较多，特别是以金黄色葡萄球菌或真菌为病原时。很多病人都有镜下血尿和蛋白尿。胸片亦有改变，肺不张，胸腔积液，清晰脓毒性栓子等，右侧心内膜炎时绝大多数病例都有，其他病人可能见到充血性心衰征象。心电图检查注意传导阻滞，可能提示主动脉瓣环脓肿及其他心肌受累，也可能见到明显心肌梗死征象。其他辅助检查如血沉，几乎所有 IE 病人都会增速，平均 57 mm/hr。约半数 IE 病人类风湿因子阳性，特别是亚急性 IE 时。

并发症

为便于讨论，IE 并发症可分为 4 类：直接瓣膜损害和局部侵袭后果，栓塞并发症，菌血症所致转移性感染，免疫学现象等。局灶性心内膜和心肌损害，可能不易诊断和治疗，但却可能危及生命。瓣膜感染发展为瓣环脓肿，性质极为严重。手术干预已难幸免；人工瓣膜感染尤易合并此症。由于主动脉瓣与胸壁的解剖关系，主动脉瓣环脓肿只能由食管超声心动检查排查，当然心电图上传导缺陷也能提示此症。明显心肌脓肿，尸检统计约见于 20% 病例；但曲霉心内膜炎累及心肌的病例在 50% 以上。心包炎罕见，患者大多都有心肌脓肿。心肌梗死估计是赘生物对冠状动脉栓塞所致，尸检统计 40% ~60% 病例有之，但多数病例临床皆寂静无闻，心电图亦无特征性改变。不过也有一项研究指出：约 16% 高龄病人临床有心肌梗死表现，如果心肌梗死被认为是主要病变，患者已予溶栓治疗，则可能是性质严重的并发症。充血性心力衰竭是 IE 病人的主要死因，一般与瓣膜直接损害有关。

栓塞事件现在已比前抗生素时代减少。但研究也表明：35% 病例至少有过一次有临床表现的栓塞事件，真菌性心内膜炎时**大多数病人**至少都有一次栓塞事件，大栓子亦常见。很多研究都由心回波图发现大型(>10 ~15 mm)可动赘生物，提示发生栓塞性并发症的风险很高。前已指出，IE 的经典性外周征象，大多数可能都是栓塞引起的，栓子还可能对皮肤组织引起明显梗死。除皮肤外，栓子最易进入的部位是肺(右心 IE 时)，肾，脾，血管，中枢神经系统等。右侧



图 310-2 感染性心内膜炎时的 Osler 小结。

心内膜炎时,赘生物常栓入肺,胸片可见异常改变。

IE时肾脓肿虽极罕见,但尸检统计50%以上病例都有肾梗死。同样,脾梗死亦可见于44%病例,临床可能寂静无闻,但也可能出现左上腹痛,并向左肩放散,有些IE病例是以此前来就诊的。还须提及,脾梗死发展为脓肿,可能是IE病人持续发热的原因。动脉瘤多在血管分叉处,破溃前临床可能沉寂无闻,但却可能在IE似已获得有效抗生素治疗数月或数年后破裂。尸检统计10%～15%病例有动脉瘤检出。大栓子堵塞主要血管,须考虑真菌或消耗性心内膜炎,也可能是心房黏液瘤(atrial myxoma),这些都可能发生大赘生物。末梢真菌性动脉瘤(mycotic aneurysm)应予切除,脑内动脉瘤如出血或有质块效应(mass effect),也须切除。

此外,很多病人有脑血管栓塞症候,好发于大脑中动脉区,可起破坏作用。中枢神经系统(CNS)栓子大多在病程早期发生,就诊时或其后即可出现。由这些栓子引起的脑血管意外(cerebrovascular accidents),易致灾难性出血性改变。右侧心内膜炎因卵圆孔开放而致反常CNS栓塞的可能,也不容疏忽。还须注意,真菌性心内膜炎病人,大多都有CNS栓塞事件。

有些心内膜炎并发症是由于菌血症散播而在远隔部位发生的转移性感染。患者可以骨髓炎,脓毒性关节炎,硬脑膜外脓肿(静脉吸毒者尤为常见)等就诊,肾脓肿较少。除肺炎球菌性心内膜炎外,IE很少引起化脓性脑膜炎。细菌性IE时,颅内脓肿亦罕见,但曲霉性IE常有此症,故心内膜炎病人如有此症,而血培养又无细菌生长,就应想到曲霉的可能。

IE可能发生多种免疫现象,其中很多与循环中作为本病特征的免疫复合体有关。活动性IE时所作肾活检,几乎都能看到一些改变。IE能引起低补体血症性肾小球肾炎(hypocomplementemic glomerulonephritis)的典型改变。组织病理学上,肾小球改变可能是局灶的,也可能是弥漫性或膜增生性,还可能与系统性红斑狼疮时的免疫复合体病相似。此外,IE病人还可能有很多骨骼肌肉症候,包括单和少关节炎等,可能也是免疫机制引起的。

表310-4

诊断感染性心内膜炎的杜克标准

确诊IE	1. 病理检查证实IE 或 2. 临床条件符合(术语定义见表310-5) a. 2项主征, 或 b. 1项主征+3项次征, 或 c. 5项次征
可能IE	未达确诊要求,但也不排除IE
排除IE	1. 已可确定其他诊断, 或 2. 抗生素治疗≤4日IE症候消失, 或 3. 抗生素治疗≤4日,手术或尸检皆无IE病理改变

IE=感染性心内膜炎。

仿 Durack DT, Lukes AS, Bright DK, et al. New criteria for diagnosis of infective endocarditis. Am J Med, 1994, 96:200–209.

表310-5

杜克标准所用术语含义

主征	1. 血培养阳性 a. 两次分送血培养都有典型细菌(α-溶血性链球菌,牛链球菌,HACEK菌。或社区获得性金黄色葡萄球菌或肠球菌,无原发灶) 或 b. 任何细菌的持续性菌血症[两次血培养阳性(间隔>12小时),或3次血培养阳性,或4次以上大多阳性(间隔>1小时)] 2. 心内膜受累证据 a. 超声心动图:与瓣膜或瓣器相连的可动肿物或脓肿,或人工瓣膜新发生的部分裂开 b. 新发瓣膜反流
次征	1. 诱发因素:静脉吸毒或心脏诱因 2. 发热≥38.0℃ 3. 血管症候:动脉栓塞,脓毒性肺栓塞,真菌性动脉瘤,结膜出血,Janeway损害 4. 免疫现象,肾小球肾炎,Osler小结,Roth斑,类风湿因子 5. 心电图改变符合心内膜炎,但不够主征 6. 微生物学证据:血培养阳性未符合主征,或血清学检查有符合心内膜炎的活动性感染证据

仿 Durack DT, Lukes AS, Bright DK, et al: New criteria for diagnosis of infective endocarditis. Am J Med 1994;96:200–209.

诊断

诊断IE的"金标准"是从瓣膜或其他心内膜表面培养到致病微生物。但除非病人作瓣膜置换或作尸检,只能由临床诊断IE。因此多年来已提出种种临床条件,协助IE的诊断。其中应用最广的是杜克标准(表310-4,表310-5),是杜克大学(Duke University)1996年提出的,2000年又经修订(表310-6)。杜克标准已在不同群体中,通过很多研究广泛检验,确认可信。最初提出的杜克标准,诊断IE敏感度76%～100%,特异性都在88%～100%,阴性预测值不低于92%。

杜克标准在很大程度上有赖于血培养和超声心

表 310-6

诊断感染性心内膜炎的杜克标准修订方案

- “可能 IE”类应说明至少有 1 主征和 1 次征，或有 3 项次征
- 超声心动图上符合心内膜炎次征但不符合主征要求的应删除，因更准确的食管超声心动检查已广泛应用
- 金色葡萄球菌性菌血症应考虑为主征，无论是医院获得的菌血症还是已发现可清除的感染灶
- Q 热血清学检查阳性应视同主征

仿 Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis, 2000, 30: 633-638.

动资料的正确运用。血培养须在不同部位至少作 3 次，每次都须包括需氧和厌氧瓶，尤须注意无菌技术。为证实持续菌血症，培养时采样至少要间隔 1 小时，但病情危重的病人，未必能从容完成这样的操作。

在此前未经抗生素治疗的情况下，由于心内膜炎的菌血症是持续性的，因此多数病例的每次血培养都应是阳性的。血培养确为阴性的心内膜炎病例 <5%，但曾用抗生素可使血培养阳性率减少约 35%。因此“血培养阴性”心内膜炎病例，大多是近期用过抗菌药的人。这些病例的细菌，可能与大多数本身瓣膜 IE 病人的细菌相同，最可能是草绿色链球菌和 HACEK 菌，因为它们比葡萄球菌和肠球菌培养困难得多，因此曾用抗生素者更易发生这样的感染。但血培养阴性而又疑为心内膜炎的病例，特别是近期未用抗生素的病例，最终仍须考虑难以培养的细菌、真菌和非培育性微生物（表 310-7）。有以下接触史的病人，尤须注意这一可能，即曾接触农畜或未经消毒的牛奶（白氏科克斯体〈*Coxiella burnetii*〉，布鲁菌〈*Brucella*〉，猫亨氏巴尔通体〈*Bartonella henselae*〉），体虱（五日热巴尔通体，*B. quintana*），鸟类或多次割草（鹦鹉热衣原体，*Chlamydia psittaci*）等。前已提及，通知微生物实验室临床怀疑心内膜炎这点，也是诊断的重要环节，因为采取特殊培养技术，可以提高对 HACEK 菌，营养变异型链球菌（乏养菌[①]），布鲁菌，军菌菌，以及某些真菌等的培养成果。诊断与白氏科克斯体（Q 热病原）、布鲁菌、巴尔通体和鹦鹉热衣原体等有关的 IE，可用特异性血清学试验。Whipple 病病原惠氏托菲利马菌（*Tropheryma whipplei*）和

① *Abiotropha*，上世纪 90 年代报道的菌属，细胞不形成芽孢，无动力，为革兰阳性球菌；模式种为软弱乏氧菌（*A. defectiva*）。见 Kawamura et al. USB, 1995, 45: 798-803.

——译者

表 310-7

“培养阴性”心内膜炎的病原微生物（大致按发生率多少排序）

微生物	流行病学	诊断试验
HACEK 菌	多为口腔菌丛，此前常有牙科操作或牙周病史	延长常规血培养孵育期；可能须在血或巧克力琼脂上继代培养
链球菌营养变种	低活性缓慢经过	补给性培养基或在金葡菌划线周围以星状集落生长
白氏科克斯体（Q 热）	世界各地；接触生奶，农村环境或农区	血清学试验（1 期和 2 期抗原的高效价抗体）；亦可以血或瓣膜组织作 PCR
布鲁菌	吃过污染奶或奶制品；与受染农畜亲密接触	超声心动图上常有大量赘生物见到。孵育 4～6 周，80% 病例血培养皆为阳性。溶解－离心技术可加速生长。血清学试验亦已提出
巴尔通体	亨氏巴尔通体：由猫抓、猫咬伤或猫蚤传播 五日热巴尔通体：人类体虱传播；诱因包括流浪（无家可归）和酗酒等	超声心动图上常有大量赘生物见到。血清学试验（与衣原体可能交叉反应）。瓣膜或栓子 PCR 是最佳试验法。溶解－离心技术亦可用
鹦鹉热衣原体	接触鸟类；割草	有血清学试验，但须排除巴尔通体（因有交叉反应性）。组织上可用单克隆抗体引导染色。PCR 现在也有
Whipple 病（惠氏托菲利马菌）	系统症状包括关节痛，腹泻，腹痛，淋巴结病，消瘦，CNS 受累等，但心内膜炎亦可在无系统症状时发生	瓣膜 PAS 染色组织学检查。以成纤维细胞系可作瓣膜培养。亦可以赘生物作 PCR
军团菌	水源污染；常在院内暴发性流行。一般为人工瓣膜	溶解－离心技术；亦可以碳酵母浸膏缓冲基质定期继代培养。血清学试验和 PCR 都已推出
曲霉及其他非念珠菌真菌	人工瓣膜	溶解－离心技术。亦可以栓子直接检查和培养

CNS＝中枢神经系统；HACEK＝嗜血杆菌（H），放线共生放线杆菌（A），人心杆菌（C），啮蚀艾肯菌（E），金氏菌（K）；PAS＝过碘酸-Schiff；PCR＝聚合酶链反应。

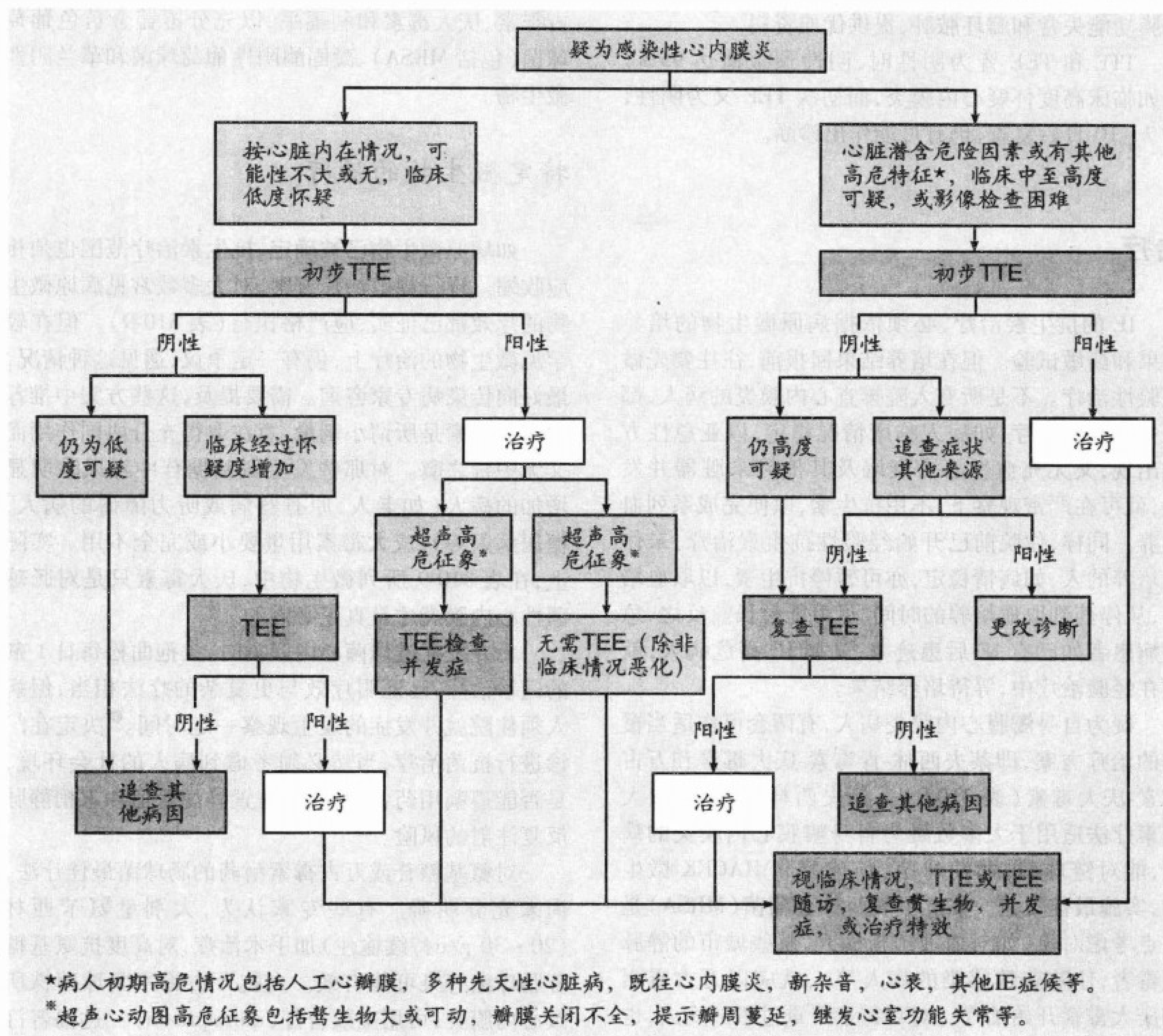


图 310-3 疑为感染性心内膜炎病人利用超声心动图检查的诊断途径。（仿 Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. Circulation, 1998, 98: 2936 – 2948.）

其他多种微生物，都可用 PCR 诊断。如虽经多方努力，病原微生物仍无所获，亦可考虑非感染性病因，如消耗性或 Libman-Sacks 心内膜炎，心房黏液瘤等。

杜克标准比过去诊断方案都更敏感，主要是由于它吸纳了超声心动检查资料。疑为心内膜炎病例，经胸（TTE）和经食管（TEE）超声心动检查都是高度特异性检查（>98%），而 TEE 的敏感性可达 90% ~ 95%，在大多数研究中，都明显高于 TTE（48% ~ 63%）。但疑为 IE 病人，应以 TTE 还是 TEE 超声开始检查，仍有很多争议。对高度疑为 IE 的病例，大多以 TEE 开始检查为宜，因为 TTE 检查阴性，其敏感度尚不足以排除 IE。但有些病例由于 TEE 尚未开展，或有技术故障，或以病人情况介入性过大等原因而难以实施，则以 TTE 开始检查也是合理的。美国心脏协会认为临床医师可按对 IE 的怀疑度来决定取舍（图 310-3）。

有些特殊情况，也能提示应以 TTE 还是 TEE 开始检查。TEE 是检查感染向瓣膜周围蔓延的唯一相对非介入性技术，由于食管探头靠近主动脉根和室间壁基底部，故能更好揭示这些感染局部蔓延时最易受累的组织结构。也正因此，任何新发传导系统异常的病例（这是瓣周蔓延的唯一临床提示）应由 TEE 检查开始。同样，TEE 的高度敏感性对疑为人工瓣膜心内膜炎病人的检查，也是特别重要的，此时 TEE 为人工

瓣膜功能失常和瓣环脓肿,提供优质资料。

TTE 和 TEE 皆为阴性时,阴性预报值达 95%。但如临床高度怀疑心内膜炎,而初次 TEE 又为阴性,则 7~10 日后复查,仍有可能作出诊断。

治疗

IE 的抗生素治疗,必须依据病原微生物的培养结果和药敏试验。但在培养结果回报前,往往要先做经验性治疗。不是所有入院排查心内膜炎的病人,都须先作经验治疗,如病人临床情况稳定,以亚急性方式出现,又无充血性心力衰竭及其他终末脏器并发症,就可在严密观察下,不用抗生素,以便完成系列血培养。同样,住院前已开始经验性抗生素治疗,未作血培养的人,如病情稳定,亦可暂停抗生素,以取血培养,从停药到取血培养的时间,尽可能拉长。反之,急性病患者如已有 IE 后患迹象,又属 IE 高危病人,就应在经验治疗中,等待培养结果。

疑为自身瓣膜心内膜炎病人,有两套可作适当覆盖的治疗方案,即萘夫西林-青霉素-庆大霉素和万古霉素-庆大霉素(表 310-8)。萘夫西林-青霉素-庆大霉素疗法适用于大多数疑为自身瓣膜心内膜炎的病人,能对链球菌、葡萄球菌、肠球菌和 HACEK 微生物,实施最佳覆盖。如抗甲氧西林金葡菌(MRSA)是重点考虑对象(如对血液透析病人,某些城市的静脉吸毒者,住院获致感染的病人等),就应以万古霉素和庆大霉素开始治疗。对青霉素严重过敏的病人,也能适用此疗法。人工瓣膜病人的经验治疗则须用万古霉素、庆大霉素和利福平,以充分覆盖金黄色葡萄球菌(包括 MRSA)、凝固酶阴性葡萄球菌和革兰阴性微生物。

表 310-8

心内膜炎的经验治疗*

病人特点	治疗方案
自身瓣膜,社区获得感染,不会是 MRSA	萘夫西林 1.5~2 g IV q4h + 青霉素 300 万单位 IV q4h + 庆大霉素 1 mg/kg IV q8h
以下任何一种情况: 医院获致感染 血液透析病人 疑为 MRSA 的其他情况 青霉素严重过敏	万古霉素 1 g IV q12h + 庆大霉素 1 mg/kg IV q8h
人工瓣膜	万古霉素 1 g IV q12h + 庆大霉素 1 mg/kg IV q8h + 利福平 300 mg PO/IV q8h

* 肾功能正常病人剂量。如有肾功能障碍,除萘夫西林外,其他药物剂量皆须酌为调整。

MRSA = 抗甲氧西林金黄色葡萄球菌;IV = 静脉注射;PO = 口服。

特定微生物的治疗

如病原微生物已被确定,抗生素治疗范围也须相应收缩。现行规范治疗方案,对大多数常见病原微生物的疗效都已证实,应严格执行(表 310-9)。但在较罕见微生物的治疗上,仍有一定争议,遇见这种情况,最好向传染病专家咨询。需要提及,这些方案中推荐的庆大霉素是所谓小剂量,意在取得充分协同作用而又无中毒之虞。对那些发生氨基糖苷中毒风险明显增加的病人(如老人,原有肾病或听力障碍的病人,糖尿病人等),庆大霉素用量要小或完全不用。实际上,在表 310-9 所列微生物中,庆大霉素只是对肠球菌性心内膜炎才是真正必需的。

无并发症链球菌心内膜炎时,头孢曲松每日 1 剂的门诊治疗,已证明疗效与更复杂的疗法相当,但病人须住院就并发症的发生观察一定时间。❶决定在门诊进行抗菌治疗,当然必须考虑到病人的社会环境,是否能遵嘱用药,以及其他留置静注管道和末梢静脉反复注射的风险。

对氨基糖苷或万古霉素耐药的肠球菌最佳疗法,尚未充分明确。有些专家认为,大剂量氨苄西林(20~30 g/d持续输注)加手术治疗,对高度抗氨基糖苷肠球菌感染可能有效。由抗万古霉素肠球菌株所致心内膜炎,可用奎奴普汀(quinupristin)-达福普汀(dalfopristin)或利萘唑胺(linezolid)治疗;但是这些药物的临床应用经验都还有限。因此复发率和失败率都可能较高,还有很多病例尚须手术干预(见后文)。

资料提示:甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSSA)所致心内膜炎以万古霉素治疗,遭遇细菌学失利的,比萘夫西林治疗时为多。因此对 MSSA 心内膜炎,应尽量以抗葡菌性 β-内酰胺治疗。如由于对甲氧西林耐药或对青霉素高度过敏,必须应用万古霉素,而病人对此又无临床效验,治疗 1 周以上,仍处于菌血症状态,就应考虑加用第二种抗葡药(如利福平,奎奴普汀-达福普汀,或氨基糖苷),此法治疗已有成功的珍稀案例。

考虑培养阴性心内膜炎的病例,如非寻常微生物(表 310-7)及其他感染皆已合理排除,而临床认为心内膜炎的可能性仍很大,可能就要对这种培养阴性

表 310-9

细菌性心内膜炎的确定疗法*

微生物/疗法	说明
PCN 敏感草绿色链球菌(MIC≤0.1 μg/mL)和牛链球菌	
1. PCN 200 万单位 IV q4h×4 周	1. 对其他 PCN 敏感的非草绿色链球菌也有效
2. 头孢曲松 2 g IV qd×2 周	2. 草绿色链球菌无合并感染,门诊治疗对象,亦可用于 PCN 过敏者
3. PCN 200 万单位 IV q4h×2 周+庆大霉素 1 mg/kg IV q8h×2 周	3. 无合并感染并无以下情况:肾功能障碍,第 8 对脑神经缺陷,人工瓣膜感染,CNS 并发症,严重心衰,年龄>65 岁。链球菌营养变种亦可用
4. PCN 200 万单位 IV q4h×4 周+庆大霉素 1 mg/kg IV q8h×2 周	4. 营养变种;人工瓣膜者,PCN 6 周
5. 万古霉素 1 g IV q12h×4 周	5. 用于 PCN 过敏者
PCN 相对耐药链球菌(MIC 0.1~1 μg/mL)	
1. PCN 300 万单位 IV q4h×4 周+庆大霉素 1 mg/kg IV q8h×2 周	
2. 万古霉素 1 g IV q12h	2. 用于 PCN 过敏者或回避庆大霉素
肠球菌[†] 和 PCN 耐药链球菌(MIC>1 μg/mL)	
1. PCN[‡]1800 万~2400 万单位 IV 分注×4 周+庆大霉素 1 mg/kg IV q8h×4 周	1. 人工瓣膜感染或肠球菌感染症状逾 3 月时,二药疗程皆须延长至 6 周
2. 万古霉素 1 g IV q12h×4 周+庆大霉素 1 mg/kg q8h×4 周[§]	2. 用于 PCN 过敏者;亦可作 PCN 脱敏。此疗法肾中毒风险高
金黄色葡萄球菌	
1. 萘夫西林 1.5 g IV q4h×4 周+庆大霉素 1 mg/kg IV q8h×3~5 日	1. 甲氧西林敏感菌株;肾功能明显障碍时不用庆大霉素
2. 万古霉素 1 g IV q12h×4 周	2. PCN 过敏(速发过敏或过敏性休克)或 MRSA
3. 萘夫西林 1.5~2 g IV q4h×2 周+庆大霉素 1 mg/kg IV q8h×2 周	3. 甲氧西林敏感菌株;2 周疗法只限静脉吸毒者,感染只限于三尖瓣,无肾功能障碍及肺外感染时
4. 萘夫西林 1.5~2 g IV q4h×6 周+庆大霉素 1 mg/kg IV q8h×2 周+利福平 2 g IV q8h×6 周	4. 人工瓣膜感染甲氧西林敏感菌株;MRSA 以万古霉素取代萘夫西林
5. 头孢唑林 2 g IV q8h×4~6 周	5. PCN 过敏(除速发过敏外)
凝固酶阴性葡萄球菌,人工瓣膜感染	
万古霉素 1 g IV q12h×6 周+庆大霉素 1 mg/kg IV q8h×2 周+利福平 300 mg PO/IV q8h×6 周	如分离到的菌株对甲氧西林敏感,可以萘夫西林(剂量同上)代替万古霉素
HACEK 株	
1. 头孢曲松 2g IV qd×4 周;人工瓣膜者 6 周	
2. 氨苄西林 2 g IV q4h×4 周+庆大霉素 1 mg/kg IV q8h;人工瓣膜者 6 周	2. 有些菌株能产生 β-内酰胺酶,而使疗效较差

* 指肾功能正常病人的剂量,肾功能障碍者,除萘夫西林、利福平和头孢曲松外,皆须调整剂量。庆大霉素须调整到给药 30 分钟后,血清浓度达 3 μg/mL。

† 肠球菌须作药敏试验。此处建议是指对庆大霉素或万古霉素敏感的肠球菌。

‡ 可以氨苄西林 12 g/d 代替 PCN。

§ PCN 耐药链球菌是否须加用氨基糖苷,尚待证明。

HACEK=嗜血杆菌(H),放线共生放线杆菌(A),人心杆菌(C),啮蚀艾肯菌(E),金氏菌(K);MIC=最低抑制浓度;MRSA=抗甲氧西林金黄色葡萄球菌;PCN=青霉素。

心内膜炎作经验性抗菌治疗。对此多数专家都主张以头孢曲松单独或万古霉素+庆大霉素(如临床情况提示 MRSA 或肠球菌)联合治疗 4~6 周。

心内膜炎病人的持续治疗

心内膜炎住院病人除抗生素治疗外,还须注意监护 IE 并发症的发生。最初几天,每天须作心电图,注意传导系统病变;在瓣周蔓延发生前可能先有传导障碍出现。脉压增大,应警惕急性主动脉瓣关闭不全。同样,每天都应注意检查心脏,是否有新的反流性杂音出现。任何新发症候,都应注意追查 IE 的脑血管和脑膜并发症。肾功能亦须严密监护,以便必要时适当调整抗生素剂量。庆大霉素低谷浓度(如每周 2

次，肾功能改变时须更频测试）应 $<1\ \mu g/mL$。浓度更高时，提示潜含肾功能障碍，致使药物蓄积，故剂量须酌为减低。一线治疗常遭失败的细菌如金黄色葡萄球菌、肠球菌等所致心内膜炎，可能须作随访性血培养，持续到治疗的第1周末。如培养阳性，可能提示须改变治疗，或手术干预；培养阴性则大可告慰。

经过适当抗生素治疗，IE 病人可能保持无热一定时间。约半数病例是在抗生素治疗后3日内退烧的，75% 1周退烧；到2周末，90%病人皆已无热。金黄色葡萄球菌、革兰阴性微生物和真菌所致心内膜炎病人，清热常比其他微生物所致 IE 时慢。长期发热（适当抗生素治疗后 >1 周）除治疗失败外，还须作几方面考虑：感染向瓣周蔓延或心肌脓肿；局灶性转移性感染，药物热，院内感染，其他住院并发症如肺栓塞等。所需检查如 TEE，腹部 CT，骨扫描，尿液分析及镜检（注意间质性肾炎迹象）等。静脉输注处要注意检查有无感染现象，中心静脉留置插管须注意更换。此时血培养也很有用，排除菌血症持续存在，以追溯其他病源。

需要抗凝治疗的病人，也常使心内膜炎的治疗处于两难境地。一般说来，IE 病人抗凝应予禁忌，因可使脑内栓塞部位出血风险增加。如对机械性人工瓣膜心内膜炎病人，就可使治疗感到为难。按现时临床实践，美国心脏协会的建议是对这些有机械瓣膜的病人，继续进行周密抗凝。有些专家主张华法林（warfarin）应改为肝素（heparin），以便发生出血并发症或需手术干预时，立即停药。因其他指征须予抗凝的病人，如深静脉血栓形成，大血管栓塞，心房颤动等，最佳选项还不很明确，只能根据病人具体情况，权衡利弊，酌为商定。因 IE 住院时已在接受抗凝治疗的病例，如无任何抗凝并发症见到，也许还可继续抗凝。新发抗凝指征的病例，可能以暂时推迟抗凝处置，到抗生素治疗已达1周后再为抗凝，较为稳妥，因为容易转为出血的栓塞事件大多是在此时发生的。

手术

有些 IE 病人，为求得治愈或预防 IE 并发症所致死亡，而需手术治疗。美国心脏学会（ACA）和美国心脏协会（AHA）为手术干预的病人选择，推出了一项循证建议（表 310-10）。有感染向心肌组织直接蔓延迹象，人工瓣膜功能失常，或因 IE 诱导瓣膜损害而发生充血性心力衰竭的病例，大多皆需手术治疗。还有很多真菌、革兰阴性细菌或耐药菌（如抗万古霉素或抗庆大霉素肠球菌）所致心内膜炎病人，也须手术处理。在适当抗生素治疗 7~10 日后，病情仍在发展或发热与菌血症仍然存在的病例，可能也需手术，但须彻底排查其他感染灶。还须考虑手术处理的是：屡发（2次以上）栓塞事件或超声心动图上发现大型（>10 mm）赘生物并有一次栓塞事件的病例，虽然这些情况下有关资料不是很可靠的。

为使受累瓣膜达到"无菌"而推迟对心功能已在破坏的病人的手术，实不可取，须知充血性心力衰竭发展及并发症的增加，一般就已超逾人工瓣膜置入后心内膜炎可能复发（<10%）的风险。瓣膜置换的相对禁忌证是近期重大脑卒中（因如需抗凝，围手术期有出血风险）；以前作过多次瓣膜置换（因为新瓣很

表 310-10

心内膜炎病人的手术指征*

指征	分类
本身瓣膜心内膜炎	
1. 急性主动脉瓣关闭不全或二尖瓣反流并有心力衰竭	Ⅰ
2. 急性主动脉瓣关闭不全及心动过速，超声心动图上二尖瓣提早关闭	Ⅰ
3. 真菌性心内膜炎	Ⅰ
4. 瓣环或主动脉瓣脓肿，主动脉窦或主动脉真、假性动脉瘤迹象	Ⅰ
5. 适当治疗很长时间（7~10 日）感染仍然存在，有瓣膜功能失常迹象，而无非心源性感染病因	Ⅰ
6. 适当抗生素治疗后，仍屡发栓塞	Ⅱa
7. 革兰阴性细菌或抗生素治疗收效不佳的细菌所致感染，并有瓣膜功能失常迹象	Ⅱb
8. 可动赘生物 >10 mm	Ⅱb
9. 可能修复的二尖瓣早期感染	Ⅲ
10. 持续发热及白细胞增多，而血培养阴性	Ⅲ
人工瓣膜心内膜炎	
1. 早期人工瓣膜心内膜炎（术后 <2 月）	Ⅰ
2. 心衰及人工瓣膜功能失常	Ⅰ
3. 非链球菌性心内膜炎	Ⅰ
4. 瓣周渗漏，瓣环或主动脉瓣脓肿，主动脉窦或主动脉真、假性动脉瘤，瘘形成，或新发传导阻滞	Ⅰ
5. 适当抗生素治疗 7~10 日后菌血症持续存在而无非心源性病因	Ⅱa
6. 虽经治疗仍屡发末梢栓塞	Ⅱa
7. 人工瓣膜上或其附近任何大小赘生物	Ⅱb

*定义

Ⅰ类：迹象或一般公认特定操作或治疗有益或有效的情况

Ⅱ类：操作或治疗是否有益或有效，论证尚有冲突或意见尚有分歧的情况

Ⅱa：证据/意见偏向有益/有效

Ⅱb：证据/意见的有益/有效性尚未肯定

Ⅲ类：迹象或一般公认操作/治疗无益，有些病例可能有害的情况

仿 Bonow RO, Carabello B, de Leon AC, et al. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. Circulation, 1998, 90: 1949~1984.

难缝人已因既往手术而被削弱的组织中)；以及静脉吸毒劣习未改的人。

经过确切手术治疗后，多数病人尚须给予一定数量的抗生素治疗，除非手术前已给予足疗程抗生素，感染已无存在迹象。但如手术前抗生素治疗还不到1周，或手术处革兰染色或培养阳性，术后就应给予4～6周的全程抗生素治疗。但如病人已接受2周以上治疗，手术处革兰染色及培养阴性，则再给2周抗生素治疗也许就够了。

预防

由于菌血症是IE发生的重要环节，因此预防高危病人发生菌血症，是减少IE的合理措施。已知有IE危险因素的病人，从事可能发生菌血症的操作前，预防性应用抗生素就应列入医疗规范。但此举是否切实有效，尚未作过大规模前瞻性随机对照研究。已有几份小量病例对照研究提示：预防性应用抗生素，约可使10%IE得以防止。动物实验也提示抗生素预防有效。但试图从过去牙科操作等情况证明与IE发作相关性的回顾性流行病学研究，却得出相互矛盾的结论。虽然如此，鉴于尚无确切资料证明抗生素预防

表 310-11

与心内膜炎有关的心损害

建议预防心内膜炎	
高风险	人工瓣膜
	曾患心内膜炎
	复合性发绀型先天性心脏病，如单心室状态，大血管错位，Fallot四联征
	手术构建体肺分流
卒中险	其他先天性心脏缺陷，以下情况除外：
	获得性瓣膜功能失常，如瓣膜狭窄，至少轻度主动脉瓣关闭不全，至少中度二尖瓣反流或三尖瓣反流，二尖瓣增厚至少轻度二尖瓣反流
	肥厚型心肌病
	二尖瓣脱垂及反流，瓣叶增厚
不作预防建议	
微风险	孤立性次生孔房间隔缺损
	手术修复房间隔缺损，室间隔缺损，或开放动脉导管无残余已逾6月
	曾作冠状动脉旁路移植
	二尖瓣脱垂而无二尖瓣反流及瓣叶增厚
	生理性、功能性或无害杂音
	曾患风湿热但无瓣膜功能失常
	起搏器或除颤器植入

仿 Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, et al. Prevention of bacterial endocarditis: Recommendations of the American Heart Association. JAMA, 1997, 277:1794－1801.

表 310-12

手术操作与心内膜炎预防

建议预防心内膜炎*

牙
- 可能引起明显出血的牙和口腔操作，牙周手术，刮治，专业洁牙
- 韧带内口腔局麻注射

呼吸道
- 涉及呼吸道黏膜的手术操作
- 硬质支气管镜检查
- 扁桃体或腺样体切除术

胃肠道†
- 食管静脉曲张硬化治疗
- 食管狭窄扩张
- 内镜逆行胆管造影并有胆梗阻
- 胆道手术
- 涉及肠黏膜的手术操作

生殖泌尿道
- 前列腺手术
- 膀胱镜检查

其他
- 感染组织的切开引流

不作心内膜炎预防建议*

牙
- 牙科修复(包括补洞和脱牙复植)
- 口腔局麻注射
- 安置可摘正牙或义齿修复器
- 口腔印模或X线片
- 调整正牙器

呼吸道
- 气管内插管
- 软质支气管镜检查，可能取样活检‡
- 鼓室造口插管

胃肠道
- 食管超声心动图‡
- 内镜检查，可能取样活检‡

生殖泌尿道
- 经阴道子宫切除术‡
- 阴道分娩‡
- 剖腹产
- 无感染尿道插管，子宫扩张和刮宫，治疗性流产，无菌操作，放置或取除宫内避孕器材

其他
- 心导管，包括血管成形术
- 植入心脏起搏器，植入除颤器，冠状动脉支架
- 手术备皮处切开或活检
- 环切术

*除另有指出外，只用于前表所列高、卒中险病例。
†高风险病例的预防建议，对卒中险病例为选项。
‡对高风险病人为预防选项。

表 310-13

抗生素预防心内膜炎的建议

牙，口腔，呼吸道，食管操作	
能口服药的病人，应在操作前1小时服药	一线治疗： 阿莫西林 2 g PO 青霉素过敏者： 头孢氨苄 2 g PO(非速发型过敏)，或 克林霉素 600 mg PO，或 阿奇霉素 500 mg PO，或 克林霉素 500 mg PO
不能口服药病人，应在操作前30分钟给药	一线治疗： 氨苄西林 2 g IV/IM 青霉素过敏者： 头孢唑啉 1 g IV(不用于速发型过敏)，或 克林霉素 600 mg IV
生殖泌尿及非食管的胃肠道操作	
高风险病人	一线治疗： 操作开始30分钟内：氨苄西林 2 g IM/IV 加庆大霉素 1.5 mg/kg IV/IM(极量 120 mg) 加 操作6小时后：氨苄西林 1 g IM/IV，或阿莫西林 1 g PO 青霉素过敏者： 操作开始30分钟内完成：万古霉素 1 g IV 1～2小时输注＋庆大霉素 1.5 mg/kg IV/IM(极量 120 mg) 操作后无需用药
卒中险病人	一线疗法： 操作前1小时阿莫西林 2 g PO 青霉素过敏者 开始操作30分钟内万古霉素 1 g IV 1～2小时输注

仿 Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, et al. Prevention of bacterial endocarditis: Recommendations of the American Heart Association. JAMA, 1997, 277:1794－1801.

无效，而心内膜炎发病率和死亡率又很高，因此仍应把抗生素预防列入医疗规范。

1997年，美国心脏协会就哪些病人须接受预防，哪些操作须作预防，以及选用哪些抗生素以事预防，已拟就实施原则。心脏诱发损害按心内膜炎发生风险分为高、中、微三档，前两档是需要预防的(表310-11)。制定这些原则时，还专门考虑了二尖瓣脱垂(MVP)问题。MVP发生率高，由它构成的心内膜炎风险虽不大，却是切实存在的。但只对有湍流发生的MVP病人建议预防，也就是有杂音听到或由超声心动图证明反流，以及超声心动图上二尖瓣叶增厚的病人，须接受预防。

易致出血的操作，应作操作前预防，因为它会使有附着能力的细菌即葡萄球菌，链球菌，肠球菌等，贴附在心内膜表面(表310-12)。因此很多口腔和生殖泌尿道操作都须预防，涉及感染组织的操作也是这样。作为进一步防范，心内膜炎高危病人还须注意保持口腔卫生，减少由牙龈病酿成的自发性菌血症，同时也能避免介入性更大的牙周处置。

操作前预防的抗生素选择，应针对该操作最可能释放入血的微生物(表310-13)。故牙、口腔、呼吸道和食管操作时选用的抗生素应主要覆盖口腔菌丛。生殖泌尿系统和非食管的胃肠操作，还须覆盖肠球菌，因此也更复杂。

预后

未经治疗，心内膜病人终将死亡。但在内外科严格治疗下，心内膜炎转归已大为改善。但自身和人工瓣膜心内膜炎的总体死亡率仍极高，约在17%～36%。有些亚类情况较好，包括与草绿色链球菌有关的心内膜炎，静脉吸毒者心内膜炎等，死亡风险较低；而金黄色葡萄球菌、真菌和动物源性心内膜炎等则不容乐观。充血性心力衰竭和神经病变是最常见的死亡原因。

复发率亦视病原微生物而异。易治感染如由α-溶血性链球菌所致心内膜炎，复发率甚低(<5%)，而较难清除的微生物所致心内膜炎，复发率可能高得多。就复发而言，人工瓣膜心内膜炎是最大危险因素。约12%～16%病例的心内膜炎可能复发；静脉吸毒者、老人和人工瓣膜心内膜炎病人中，复发更为常见。

今后展望

随着心脏影像技术的进步，今后心内膜炎疗程在一定程度上可能将由赘生物特征来决定。再者，由于现已证明大赘生物更易引起栓塞事件，因此对赘生物作预防性清除，或以药物防止赘生物形成或促其消融，也是可行的。有些新疗法如以细菌抗体和胞壁特异酶等协助抗生素取得细菌学清除的疗法，也在积极开发中。

A 级论证文献

❶Sexton DJ, Tenenbaum MJ, Wilson WR. et al. Ceftriaxone once daily for four weeks compared with ceftriaxone plus gentamicin once daily for two weeks for treatment of endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. Endocarditis Treatment Consortium Group. Clin Infect Dis, 1998, 27: 1470 - 1474.
头孢曲松每日1剂疗程4周治疗青霉素敏感链球菌所致心内膜炎,与头孢曲松+庆大霉素每日1次疗程2周的比较。本文是心内膜炎治疗分拣组的专题报告。

推荐阅读

Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. Circulation, 1999, 98: 2936 - 2948.
感染性心内膜炎及其并发症的诊断和处理,重点讨论一些可使临床医生感到为难的问题。

Bayer AS, Sheld WM. Endocarditis and intravascular infection. In Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, Dolin R (eds): Mandell, Douglas, and Bennett's Principes and Practice of Infectious Disease. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000, pp 857 - 902.
署名《传染病原理和临床》(第5版)中有关心内膜炎和血管内感染的论述,重点讨论发病机制、微生物学和抗生素治疗。

Blumberg EA, Robbins N, Adimora A, Lowy FD. Persistent fever in association with infectious endocarditis. Clin Infect Dis, 1992, 15: 983 - 990.
根据持续发热提出的感染性心内膜炎诊断途径。

Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. Clin Microbiol Rev, 2001, 14: 177 - 207.
非寻常病因性心内膜炎综述,包括很多培养"阴性"的微生物。

Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke creteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis, 2000, 30: 633 - 638.
适应超声心动检查在感染性心内膜炎诊断中的新近进展,对1994年提出并获充分肯定的杜克标准提出的修订建议。

Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. N Engl J Med, 2001, 345: 1318 - 1330.
有关成人感染性心内膜炎的精彩评述,包括从流行病学到治疗等内容。

Olaison L, Pettersson G. Current best practices and guidelines. Indications for surgical intervention in infective endocarditis. Cardiol Clin, 2003, 21: 235 - 251.
作者的研究证明:心衰和进行性左心瓣膜功能失常,是手术治疗的主要指征,心内膜炎病人中,约25% ~30%须作手术干预。

Petti CA, Fowler VG Jr. *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis. Cardiol Clin, 2003, 21: 219 - 233.
金黄色葡萄球菌性菌血性和心内膜炎的临床鉴别。

Sexton DJ, Spelman D. Current best practices and guidelines. Assessment and management of complications in infective endocarditis. Cardiol Clin, 2003, 21: 273 - 282.
感染性心内膜炎并发症的检查和处理,强调这些并发症是如何影响临床处理的。

(王贤才 译;宁敏磊,黄丽丽 校)

第 311 章

葡萄球菌感染

Gordon L. Archer

从 20 世纪开始，即已发现金黄色葡萄球菌（金黄色葡萄球菌）（*Staphylococcus aureus*）是人类最重要和致死性病原体之一，抗生素问世前，血中有此菌生长的病人，80% 以上难免一死，死者大多是素称健康并无宿疾的人。虽然凝固酶阳性金黄色葡萄球菌所致感染，一般都认为是可能致死性的，但凝固酶阴性葡萄球菌则已列为无毒力的皮肤共生物，不对人类致病。但是近 20 年来，人们发现凝固酶阴性葡萄球菌感染已成为医学发展中的主要并发症之一。现在它们是从留置异物器材感染时最常分离到的病原体，也是美国院内感染菌血症的主要病原。葡萄球菌跃居院内感染主要病原的同时，从中分离到对多种抗生素耐药的菌株，也大为增加。如果这个趋势继续下去，我们势将被迫重温前抗生素时代严重葡萄球菌感染的噩梦，尽管在教科书中，有关这方面的内容早已作为历史陈迹而删除了。

细菌学

顾名思义，葡萄球菌是葡萄样成串成簇出现的细菌，感染物或由培养瓶、琼脂平板取样革兰染色为阳性球菌团簇。葡萄球菌产生过氧化氢酶（触酶）（calalase），可使过氧化氢分解为 H_2O 和 O_2，链球菌则不能，因而成为这两属革兰阳性球菌的界定性试验。葡萄球菌不活动，为兼性厌氧菌，在有氧和无氧基质上都能同样生长良好。凝固酶试验（coagulase test）检测金黄色葡萄球菌产生的胞外酶（exoenzyme），可与凝血酶原样血浆因子作用，促使纤维蛋白原转化为纤维蛋白，而使血浆凝固。这是鉴别致病菌种金黄色葡萄球菌与统称为“凝固酶阴性葡萄球菌”的非致病性葡萄球菌的传统试验。现在很多临床微生物学实验室采用的快速检测法鉴定金黄色葡萄球菌，是利用包被血浆因子的乳胶微球与金黄色葡萄球菌细胞表面组分作用，而不是与凝固酶反应。

生化试验和核酸分析表明：金黄色葡萄球菌品系纯一，凝固酶阴性葡萄球菌则多变异，可以分出很多品种。凝固酶阴性葡萄球菌是皮肤正常菌丛组分，所有哺乳动物皮肤皆有其栖息，现已发现 31 个不同菌种，其中 15 种见于人类角化鳞状上皮和黏膜。每一种在人体都有其独特的小境（niche），就数量和移生部位多少而言，首推表皮葡萄球菌（*S. epidermidis*）。很多临床实验室是以具体菌种回报凝固酶阴性葡萄球菌，其中最常见的病原菌种见表 311-1。但是临床实验室从送检样本检出的凝固酶阴性细菌，确系表皮葡萄球菌的毕竟只是 60% ~70%，因此把凝固酶阴性葡萄球菌即视同表皮葡萄球菌显然是不妥的。但在特异性致病能力上，尚未发现凝固酶阴性葡萄球菌间有何不同，因此对它们进行常规菌种鉴定，只在流行病学调查时有用。

金黄色葡萄球菌和表皮葡菌基因组全部 DNA 序列都已测定公布，这在分子定型、了解细菌毒力和开发疫苗以利预防上，都将起到不可估量的作用。

表 311-1

人类皮肤和黏膜上的各种葡萄球菌

凝固酶阳性	凝固酶阴性	
金黄色葡萄球菌	表皮葡萄球菌	孔氏葡萄球菌
	腐生葡萄球菌	木糖葡萄球菌
	溶血葡萄球菌	耳葡萄球菌
	沃氏葡萄球菌	模仿葡萄球菌
	头状葡萄球菌	施氏葡萄球菌
	人葡萄球菌	里昂葡萄球菌
	解糖葡萄球菌	山羊葡萄球菌
		巴氏葡萄球菌

流行病学

正常、健康、无基础病变的成人,约20%~40%前鼻孔、鼻咽、阴道及肛门等处黏膜无症状性携带金黄色葡萄球菌。这种带菌可以是暂时性的(历时数小时至数日),亦可为间歇性(历时数周至数月)以及复发性或慢性(虽然试图清除,仍持续存在数月至数年)。完好的角化鳞状上皮,金黄色葡萄球菌不易出现间歇性及慢性带菌,确切原因尚未明了,可能与皮肤抑菌性脂类、金黄色葡萄球菌特异性受体缺如及集落化凝固酶阴性葡萄球菌的干扰等因素有关。但手的短暂带菌是肯定存在的,也是病人与医院工作人员的重要交换方式。现知有些情况可使皮肤与鼻携带金黄色葡萄球菌明显增加,包括各种急或慢性皮肤病,主要如烧伤、异位性皮炎(atopic dermatitis)、湿疹、银屑病、褥疮(decubitus ulcers)等。胰岛素依赖性糖尿病和静脉吸毒者所用针头,金黄色葡萄球菌带菌率亦增加;医卫人员金黄色葡萄球菌鼻内移生率,高于不与病人和医院打交道的人。此外,血透析者和艾滋病(AIDS)患者本菌移生率也比预期为高。

金黄色葡萄球菌生命力极为顽强,能在干燥、极端外界温度、高盐和广泛pH范围下生存。因此可以在医院无生命物件如枕头、床单、血压计袖带等上生存一定时间。但无论医院还是自然界,金黄色葡萄球菌的主要贮主仍是人类(第299章)。

有些病例的金黄色葡萄球菌感染,是由于病人本身就是此菌的带菌者(自身接种,autoinoculation)。有一项研究指出:分子定型技术证明82%金黄色葡萄球菌性菌血症病人,血液和鼻孔是同一菌株。自体接种已在很多情况时发现,如大多数血透析分流处和腹膜透析管感染,静脉吸毒者中的感染性心内膜炎,屡发葡萄球菌性疖肿病的个人和家庭,以及心血管手术后的胸骨创口感染等。局部应用莫匹罗星(mnpirocin)软膏清除鼻带菌状态,可使血透析病人分流处感染及复发性疖肿病的发生率减低。

现已发现,住院病人和某些医院工作人员皮肤黏膜上移生的凝固酶阴性葡萄球菌,比门诊病人和医院非住院部工作人员皮肤上的葡萄球菌,对抗菌药的耐药性更强。抗菌药的应用,与皮肤菌丛改变有关,因其对病人皮肤上耐药性较强的细菌有选择作用,从而在院内造成大量多重耐药性凝固酶阴性葡萄球菌贮主。耐药菌可以在病人中转移,亦可为工作人员所获得,最终则可由埋藏性留置器材的应用而接种于创口。

免疫和感染发生机制

金黄色葡萄球菌通过两种不同的机制致病,一种是因产生干扰宿主防御机制的分子而得以局部或系统性侵入,另一种是产生致病的毒素,而无需细菌本身侵入组织(毒素病,toxinoses)。

局部感染

葡萄球菌局限性感染的标本是脓肿,为有外壁封包的损害,中心是坏死和液化区,含细胞碎屑和繁殖中细菌,周围是一层纤维蛋白和完整的吞噬细胞。脓肿可浅居皮内(疖肿),亦可深居脏器内(如肾痈),系菌血症播散所致。现在还不清楚最初是什么因素引起金黄色葡萄球菌感染的,因为正常人对局部感染似有极好抗御性。完整的角化鳞状上皮就是对金黄色葡萄球菌移生和感染的障壁,就是向皮内注射毒性微生物,也只在有异物(如缝线)存在的情况下,才会构成感染。加之多数成人血清中还含有耐热和不耐热的调理素(opsonins)(补体和特异抗体),在介导吞噬作用和中性粒细胞对金黄色葡萄球菌的杀菌作用上,也是极为有效的。

由于体液免疫和调理吞噬作用(opsonophagocytosis)是抵御化脓性细菌如金黄色葡萄球菌的主要方法,多数人皆能以此抵御感染。中性粒细胞和调理吞噬作用作为宿主抗葡萄球菌主要机制,可从中性粒细胞缺陷病人金黄色葡萄球菌感染增多一事看出(第181章,第298章)。这些缺陷包括细胞内杀菌作用缺陷(慢性肉芽肿性疾病和Chédiak-Higashi综合征)以及中性粒细胞趋化和体液免疫缺陷(Job综合征)。一旦平衡向细菌一方倾斜,金黄色葡萄球菌就能获得形成脓肿、并使自己得以在损害内存活的很多因素。虽然尚未发现任何单项因素是脓肿形成的主要毒性因素,而各项因素缺乏的突变体,皆已从充分发展的脓肿中发现,但是人们有一个共同感觉,即由于这些因素大多是使该属非致病性凝固酶阴性葡萄球菌分化为致病性金黄色葡萄球菌,因此可能在引起和维持感染中起到一定协同作用。可能导致局部感染的金黄色葡萄球菌因素见表311-2。

表 311-2

金黄色葡萄球菌破坏宿主防御机制引起局部感染的因素

因素	干扰宿主防御的可能机制
凝固酶	阻止中性粒细胞到达感染处
微荚膜	抑制吞噬作用
A 蛋白	抑制 IgG 介导的调理化(与 Fc 片段结合)
凝聚因子(纤维蛋白受体)	抑制调理化(纤维蛋白包被)
触酶	干扰细胞内杀菌作用
蛋白酶,核酸酶,脂酶,胞溶素(α,β,δ)	液化,坏死,吞噬细胞功能失常
杀白细胞素和 γ 毒素	中性粒细胞溶解
脂酸代谢酶	杀菌脂类灭活

IgG = 免疫球蛋白 G。

播散性感染

为数很少的局部感染发展为播散性,金黄色葡萄球菌在此得以进入血流。播散的特征即**菌血症**(bacteremia)和**转移性感染**(metastatic infection)。哪些因素导致播散,哪些类型的局部感染更易发生播散,现皆未详。

金黄色葡萄球菌产生的**葡激酶**(staphylokinase)(一种纤维蛋白溶素)、**透明质酸酶**(hyaluronidase)和各种**蛋白酶**(proteases),可能使其得以逸出脓肿,侵入组织,最终进入血流。一旦入血,最直接的致死性后果就是**脓毒症**或**脓毒性休克**(septic shock)(第 104 章)。此症主要是由**肠毒素**(enterotoxins)和**中毒性休克综合征毒素**(toxic shock syndrome toxin;TSST-1)引起的,它们都有类似的基元(motifs)(超抗原〈superantigens〉),使其能与 T 细胞及巨噬细胞结合,促使脓毒症相关细胞因子如白介素-1、肿瘤坏死因子及白介素-6 等的产生。所有分离到的金黄色葡萄球菌中,都有一基因是为肠毒素或 TSST-1 的 7 种血清型中的一种编码。

菌血症中金黄色葡萄球菌的靶细胞之一是内皮细胞。它们黏着在内皮细胞上,并被其内化(internalized),继因金黄色葡萄球菌释出细胞溶素(cytolysins),破坏内皮细胞层而入侵其下组织。金黄色葡萄球菌还能进入完整的内皮细胞。有时治疗看似适当,仍可出现复发性顽固性菌血症,就是由于金黄色葡萄球菌能在吞噬细胞和内皮细胞中生存的缘故。

毒素病

金黄色葡萄球菌产生 3 种或 3 类毒素,无需细胞本身侵袭和播散,即可分别引起相应的特异症候。如吃进预成的**耐热肠毒素**,即可发生**金黄色葡萄球菌性食物中毒**,与胃中副交感神经节相互作用,引起呕吐。至少有 11 种密切相关的毒素基因型(A ~ K)都能引起典型症状。由新生儿皮肤移生或感染金黄色葡萄球菌产生的**表皮剥脱毒素**(exfoliative toxin),可致**烫伤样皮肤综合征**(scalded skin syndrome),临床出现上皮浅层(粒层)剥脱,是由于毒素作用于固定此层细胞的桥粒(desmosomes)。剥脱毒素有二血清型(A,B)。青年妇女与使用棉塞(tampon)有关的**中毒性休克**(toxic shoch),是由于移生于阴道中金黄色葡萄球菌所产 TSST-1 进入血流所致。

诊断

诊断葡萄球菌感染,需在感染样本上经革兰染色见到细菌,并在人工基质上生长,最好是纯培养。由于经过皮肤取的任何培养,最易发生的污染就是凝固酶阴性葡萄球菌,因此重要的是几次培养都为同一细菌生长。这就是为什么要从两个不同部位抽取双份血培养的主要原因。为鉴别深部严重感染与轻微感染或自限性菌血症,已有各种血清学试验提出,检测作用于金黄色葡萄球菌抗原的抗体如磷壁酸(teichoic acid)抗体,但是没有一种试验的敏感性和特异性足以成为临床决策时的必检项目。

临床表现

金黄色葡萄球菌感染

皮肤和软组织感染

最常见的金黄色葡萄球菌感染是**毛囊炎**和**疖肿**(表 311-3)。感染涉及单个毛囊或表皮与真皮的局部区域。虽然多数金黄色葡萄球菌疖肿皆无系统症状,但面部疖肿须严加治疗,因有可能经静脉循环直接转移入脑。疖肿可以融合,并在较深皮层蔓延,或向下经筋膜层发展,形成更广泛和严重的感染:**痈**(carbuncle)。痈最常见于背上部和颈后,在此可能形成多个引流窦道,约 1/4 病例发生菌血症。疖肿增大如仍为局限性,只限于某

表 311-3

金黄色葡萄球菌所致感染

(作为)常见病原体	次常见病原体	不常见及罕见病原体
疖肿或皮肤感染	蜂窝织炎	社区获得性肺炎
大疱性脓疱病	院内肺炎	上行性尿路感染
手术创口感染	脑脓肿	脑膜炎
院内菌血症	脓胸	肠结肠炎
急性或右侧心内膜炎		
血源性骨髓炎		
脓毒性关节炎		
化脓性肌炎		
肾痈		
烫伤样皮肤综合征		
中毒性休克综合征		
食源性胃肠炎(短潜伏期)		
葡萄状菌病		
脊旁或硬膜外脓肿		

一皮区,并有波动,即为皮肤脓肿。非局限性金黄色葡萄球菌皮肤感染称为蜂窝织炎(cellulitis),与化脓性链球菌所致皮肤感染相似(第308章),化脓性链球菌是蜂窝织炎最常见的病原。金黄色葡萄球菌蜂窝织炎也能引起菌血症。原有慢性皮肤病者更易发生金黄色葡萄球菌性蜂窝织炎,如郁积性皮炎以及糖尿病性、营养性和压迫性溃疡(褥疮)等。成人也能发生一种名为大疱性脓疱病(bullous impetigo)的损害,表面发红、结痂而有大小不等的水疱。水疱估计是细菌所产剥脱性毒素所致,是婴儿烫伤样皮肤综合征(Ritter病)的成人型表现。

院内最常见的金黄色葡萄球菌性皮肤和软组织感染的**创口感染**,即手术或插管出口处金黄色葡萄球菌污染,局部发红而有脓性或血清血性液体流出。金黄色葡萄球菌是院内创口感染最常见和最严重病原,可致局部深部创口感染,并可因菌血症而发生系统性转移性感染。

家属常发生复发性疖肿病(recurrent furunculosis),一般是由于家属中持续性鼻或肛周带菌,并因搔抓而致皮肤自体接种。感染常甚浅表,无系统症状,但甚痛苦而使人深受其累。只有清除全家带菌状态,才能切断感染。虽然复发性疖肿病者免疫系统皆称正常,但也从复发性金黄色葡萄球菌性疖肿病类患者中,发现一种名为Job综合征(第181章)的情况。除复发性疖肿病外,血清IgE增高,中性粒细胞趋化缺陷,并有广泛性免疫调节障碍。有此综合征的成人,自儿童时期以来,有复发性皮肤感染史,并常有复发性窦肺感染(sinopulmonary infections)史。

胸膜肺感染

金黄色葡萄球菌是素称健康的非住院成人肺炎的不常见病原,在社区获得性肺炎中,由此所致者不到10%。但在A型流感感染后,金黄色葡萄球菌肺炎发生率大为增高。社区获得性金黄色葡萄球菌肺炎,胸片可见脓肿和薄壁囊肿,有如婴儿的肺膨出(pneumatoceles)。

与社区获得性肺炎不同,院内所获肺炎,金黄色葡萄球菌是主要病原,特别是接受机械通气的插管病人。气管插管病人以防止上气道移生菌污染的技术精心取样培养,发现约1/3病人为金黄色葡萄球菌。肺炎是依靠呼吸机维持的病人面临的重大威胁,约1/4~1/2病人是直接死于肺感染。但院内感染的金黄色葡萄球菌性肺炎,与其他院内感染的病原体所致肺炎,放射线征似无法区别。完全由院内感染所致金黄色葡萄球菌性菌血症也不常见。

右侧金黄色葡萄球菌性心内膜炎的脓毒性肺栓子,亦可以原发性肺炎出现。但这些病人中都有金黄色葡萄球菌性菌血症,并在多个肺叶中出现分立性损害,常有咯血和胸痛。

约15%脓胸病人可由胸腔培养到金黄色葡萄球菌,但以纯培养出现者不到10%。近20年来,金黄色葡萄球菌在脓胸病因中发生率总体是下降的,但在院内感染的脓胸中,仍为重要病原。

心内膜炎(310章)

金黄色葡萄球菌性心内膜炎病人,有两个不同群体(表311-4)。一类是年龄较大并有基础病变的人,主要为左侧心内膜炎,死亡率高(20%~30%),约半数病例发生心衰,半数有中枢神经系统症候,约40%~50%有皮肤感染或静脉插管为感染的可能人口。重要的是必须记取:金黄色葡萄球菌性左侧心内膜炎虽可急性出现,临床症候符合脓毒症,金黄色葡萄球菌还能感染原来正常的心瓣膜,但实际上病人大多以发热、乏力1~2周的亚急性症状出现,3/4病人的病史或超声心动检查显示此前瓣膜已有损害或不正常。这类病人中,由于院内获得菌血症致使瓣膜受累的人数正在增多(见后文)。院内感染的金黄色葡萄球菌性心内膜炎,可能感染的是抗甲氧西林葡萄球菌。

发生金黄色葡萄球菌性心内膜炎的另一群体是静脉吸毒者。这些人较年轻,也较健康,一般无已知

表 311-4

金黄色葡萄球菌性心内膜炎的不同病人群体

病人和病变特征	静脉吸毒者	非静脉吸毒者
平均年龄	30 岁	50 岁
基础病变	无	有
金葡菌入口	皮肤(吸毒处)	皮肤(感染或静脉插管处)
受累瓣膜	三尖瓣	二尖瓣,主动脉瓣
原有瓣膜异常	无	有或无
表现	胸痛,发热,咯血	发热,疲惫,不适,脓毒症(较少)
外周症候	脓毒性肺栓塞	皮肤症候;中枢神经系统异常;骨、肾、脾转移性感染
心衰	罕见	常见
死亡率	<5%	20% ~30%
治疗时间	2~3 周	4~6 周

瓣膜病变,80% ~90%病例皆为三尖瓣感染。患者就是感染菌的来源。主要临床症候是脓毒性肺栓塞。胸片的典型改变是不同肺叶的多发性结节性浸润,常形成空洞,偶见肺膨出。患者大多为纯右侧心内膜炎。很少见到左侧症候。但能听到三尖瓣关闭不全杂音的病例,不到半数。死亡率极低,一般只有2% ~5%,但如病人继续保持扎毒劣习,复发较为常见。

菌血症

院内获得的菌血症,金黄色葡萄球菌是仅次于凝固酶阴性葡萄球菌而居第二位的病原菌。院内菌血症的感染来源一般是静脉插管。临床表现一般只是发热和不适,但亦可包括心内膜炎、骨髓炎、不同脏器中转移性脓肿,并可死于严重脓毒症。因此治疗需时较长,以清除脏器和组织中细菌。金黄色葡萄球菌性菌血症常为高度感染,即使尚无心内膜炎或感染性异物存在,在一般时间中抽取的血样,培养皆有细菌生长。虽经适当治疗,撤除感染导管,菌血症仍可持续数日。据信这是由于细菌能在宿主吞噬细胞防御中存活,并可在细胞内栖息封存。

与院内金黄色葡萄球菌性菌血症的情况不同,社区获得性菌血症,来源常甚隐晦。可能来自皮肤感染,或为静脉吸毒所致,感染灶亦可在心内或某一末梢部位。因此所有院外获致的金黄色葡萄球菌性菌血症,皆需精心搜寻感染来源。如无所获,应按心内膜炎治疗。

骨髓炎(第 315 章)

金黄色葡萄球菌是急性血源性骨髓炎的最常见病原。虽多见于儿童,成人亦有此风险,特别是已确诊金黄色葡萄球菌性菌血症者。儿童骨髓炎几皆发生在长骨,成人的血源性骨髓炎,约 1/3 ~1/2 是在腰椎或胸椎。发生椎骨骨髓炎,金黄色葡萄球菌最初是到达椎间盘,再由此侵害相邻椎骨。最初的椎间灶发展,还常引起脊旁或硬膜外脓肿。患者发热、背痛,并可因脊髓受压而出现神经症状。放射线检查常见一个以上椎间隙变窄,相邻椎体塌陷。确定椎骨骨髓炎波及范围,MRI 扫描极为重要。金黄色葡萄球菌血行播散后,可能累及长骨,但这些部位的骨髓炎,更多来自邻近感染的蔓延,如褥疮、营养障碍性溃疡、外伤创口等。足骨金黄色葡萄球菌性骨髓炎的最常见来源之一是有血管病的糖尿病者的溃疡感染。有时用于外固定长骨骨折的金属件,亦可致感染金黄色葡萄球菌。如不清除异物,这些感染治疗是很难收效的。

脓毒性关节炎(第 286 章)

金黄色葡萄球菌是急性脓毒性关节炎的常见病原,但原来正常的关节,自发性金黄色葡萄球菌性脓毒性关节炎一般是见于儿童而非成人。成人的金黄色葡萄球菌性脓毒性关节炎主要发生在已因慢性炎症性关节病或骨关节炎而受到损害的关节,已因穿刺、注射或手术而受到损伤的关节,以及装有人造部件的关节。有时本来正常的关节可由血流种入细菌,或因邻近骨髓炎病灶侵入关节腔。这些感染需与成人的其他病因性急性单关节炎如痛风、淋球菌感染等区分开来。所有脓毒性关节炎病人,治疗开始前,都应先作关节穿刺,以通过培养作出特异诊断。服用大量抗炎药的慢性炎症性关节病患者,虽有金黄色葡萄球菌性化脓性关节病,系统中毒症状亦可相对轻微,故诊断可极困难。有一种独特形式的金黄色葡萄球菌性脓毒性关节炎,即胸锁关节感染,一般见于静脉吸毒者和锁骨下静脉插管者。

生殖泌尿道感染

生殖泌尿道唯一重要金黄色葡萄球菌感染,是血行播散所致,包括微脓肿、肾痈、肾周脓肿等项。因此尿中如有金黄色葡萄球菌,可能是阴道或肛门无症

表 311-5

表皮脱失症候的鉴别诊断

特征	葡萄球菌性烫伤样皮肤综合征	毒性表皮坏死
病因	金黄色葡萄球菌表皮剥脱性毒素	药物过敏反应
病理	表皮内分裂层,无炎症细胞	累及全表皮层,有炎症细胞浸润
临床表现	只累及表皮,Nikolsky 征阳性	累及皮肤、黏膜和多处脏器;Nikolsky 征阴性
转归	死亡率低,愈合无瘢痕	死亡率高,愈合常有瘢痕

状移生的污染,或表明在金黄色葡萄球菌性菌血症发生期间,已感染到肾。故尿中如无细菌,应考虑污染。但如反复从尿中培养到金黄色葡萄球菌,或还伴有脓尿、血尿等改变,则应注意追查菌血症、深部感染灶(可能引起播散性感染)以及肾内或肾周脓肿。切不要将尿中金黄色葡萄球菌,认为是上行性尿路感染所致。

中枢神经系统感染

金黄色葡萄球菌虽能引起脑脓肿和脑膜炎,但较罕见。由金黄色葡萄球菌引起的脑膜炎不到10%,脑脓肿约20% ~30%。一般是由已定病灶通过菌血症播散而来,或为外伤及神经外科手术时的直接接种,或为留置异物(如脑室分流)感染所致。因转移性接种而遭感染的病人,预后不祥,死亡率 30% ~50%。金黄色葡萄球菌所致与中枢神经系统有关的感染,有一种是引起脊旁或硬膜外脓肿,通常是椎骨骨髓炎继发引起的。

化脓性肌炎

大横纹肌感染,80%以上病例都是金黄色葡萄球菌所致。热带国家尤多,故有“热带化脓性肌炎”(tropical pyomyositis)之称,但温带地区亦渐增多。热带地区病人一般都是成人,无基础病变,以发热及受累肌肉肿痛出现,但局部炎症症候甚微。诊断须由穿刺吸脓。由于热带国家化脓性肌炎病人常有嗜酸性粒细胞增多,据信寄生虫在此病发生中亦有一定作用。温带地区所见化脓性肌炎,大致亦与此同,但更多见于儿童,成人则常有基础性病变,特别是艾滋病患者。半数以上病人伴有肌肉损伤,常累及一处以上不相邻肌组。

毒素病

葡萄球菌性烫伤样皮肤综合征亦称 Ritter 或 Lyell综合征,一般为新生儿疾病,系表皮剥脱性毒素A、B 所致。为金黄色葡萄球菌移生或局部感染引起的,一般为脐残端,造成表皮浅表粒细胞层广泛脱失。成人的对应形式是大疱性脓疱病,与皮肤局部受累有关,但成人也有较广泛的脱屑报道。重要的是要注意葡萄球菌性烫伤性皮肤综合征与毒性表皮坏死的鉴别(表 311-5)。

中毒性休克综合征(toxic shock syndrome)最初是在月经中的青年妇女中报道的,与所用棉垫为移生于阴道的产 TSST-1 金黄色葡萄球菌污染有关。但近年来与此有关的病例数已大为减少。现在的病例主要与金黄色葡萄球菌性皮肤感染有关,病原毒素亦多为肠毒素而非 TSST-1。葡萄球菌性中毒性休克综合征的诊断条件见表 311-6。此症死亡率较低,是真正意义上的毒素病,很少有菌血症。

胃肠炎即**葡萄球菌性食物中毒**是由于误食预成的葡萄球菌肠毒素所致。产肠毒素金黄色葡萄球菌通过移生或感染食品操作人员而接种于食物。如食物在制作前在室温中放置,即可繁殖并产生毒素。以后虽再经烹饪,也不能使耐热的毒素灭活,吃进后,经短暂潜伏期(2 ~8 小时),即可出现以呕吐为主的症状。

其他感染

早年文献中“**葡萄状菌病**”(botryomycosis)和“**肠结肠炎**”(enterocolitis),前者是皮肤、肺或骨的慢性金

表 311-6

葡萄球菌中毒性休克综合征诊断要点

1. 发热(一般≥38.9℃或102℉)
2. 皮疹(弥漫性斑疹性红皮病,日晒样或猩红热样)
3. 起病 1 ~2 周后脱屑,掌、跖尤甚
4. 血压下降(收缩压 <90 mmHg 或直立位晕厥)
5. 累及 3 个以上脏器系统:胃肠道(恶心呕吐)、肌肉(肌痛)、黏膜(充血)、肾、肝、血液(血小板减少)、中枢神经系统、肺(成人呼吸窘迫综合征)
6. 金黄色葡萄球菌感染或黏膜移生

表 311-7

凝固酶阴性葡萄球菌感染特征

1. 院内感染
2. 病原多为表皮葡萄球菌(70% ~80%)
3. 对多种抗生素耐药(抗甲氧西林者 >80%)
4. 与留置性异物器材有关(导管,人造心瓣膜及关节、血管移植)
5. 从器材污染到临床症候出现,潜伏期甚长

黄色葡萄球菌感染,能产生放线菌病样颗粒;后者是手术病人的坏死性肠感染,粪便革兰染色可见成片细菌。这些感染现皆罕见。

凝固酶阴性葡萄球菌感染

凝固酶阴性葡萄球菌所致主要感染,是院内获得的,与留置性医疗器材有关。这些感染的特征见表 311-7。一般说来,凝固酶阴性葡萄球菌毒力甚低,尽管是院内获得的菌血症最常见病原,但很少引起转移性感染。菌血症通常是血管内插管感染引起的。但凝固酶阴性葡萄球菌侵害人造心瓣膜时,亦可致人死地。它们是人造瓣膜心内膜炎的最常见病原,出现于术后第一年,可能是瓣膜置入时接种于缝合环处。瓣膜功能失常是由于瓣膜裂开或瓣口梗阻,对此多数病人皆需手术才能治愈。除表 311-7 所列感染外,都是由腐生葡萄球菌引起的。这是门诊所见性事活跃的青年妇女上行性尿路感染仅次于大肠杆菌而居第二位的病原,在这个群体的上行性尿路感染中,约占 15% ~20%。此外,有些前尿道综合征即显症性无细菌尿症(symptomatic abacteriuria)的妇女,耻骨上穿刺所获尿液,已发现有此菌的少量菌落生长。

表 311-8

治疗金黄色葡萄球菌感染有效的抗菌药

药物	耐药性*	
	院内获得	社区获得
青霉素 G	>90	>90
抗葡萄球菌青霉素及头孢菌素	50	10 ~30
红霉素	60	20
克林霉素	60	20
TMP/SMZ	20	S
四环素	20	10
米诺环素	S	S
多西环素	S	S
奎奴普汀(Synercid)	S	S
利奈唑胺	S	S
利福平	S	S
庆大霉素	30	S
喹诺酮类	40	S
万古霉素	S	S

*表中位数字是院内及社会获得感染分离菌株对各药发生耐药的百分数;S = 敏感性 >95%。

治疗

对金黄色葡萄球菌有效的抗菌药,收录如表 311-8。治疗院内获得的感染,因细菌对其中很多药物皆已耐药,导致用药颇受其限。抗甲氧西林菌株对一切**β-内酰胺**(青霉素类、头孢菌素类、亚胺培南等)皆有**交叉耐药**,至少对另 3 类药物也常有耐药性(多重耐药)。院内感染的金黄色葡萄球菌,对甲氧西林耐药的虽仅 40% ~50%,但院内感染的凝固酶阴性葡萄球菌,70% 以上都对甲氧西林耐药,并为多重耐药。因此院内感染的金黄色葡萄球菌,需由药敏试验指导治疗,而对院内感染的凝固酶阴性葡萄球菌,一般皆以万古霉素治疗。万古霉素是唯一一种对金黄色葡萄球菌和凝固酶阴性葡萄球菌的某些分离株都有效的抗生素,因而成为抗甲氧西林细菌的治疗主药。但是近来美国和日本发现有少数金黄色葡萄球菌和凝固酶阴性葡萄球菌患者,对万古霉素的敏感性亦大为减低,浓度需达敏感菌株时的 8 倍,才能抑制细菌生长。如果这些菌株标志着对万古霉素敏感性减低的葡萄球菌的出现,无疑是一个不幸趋向,将对化疗产生重大影响。

另一困扰问题是门诊病人中抗甲氧西林葡萄球菌感染也在增多。这些病人中,很多都有近期与医疗或其延伸单位的接触史,但有些感染确为社区获得性,与医疗单位无明显关系。

治疗葡萄球菌感染,一般涉及抗菌药的应用,脓肿的手术或插管引流,异物清除等内容。不伴有菌血症亦无异物存在的局限性已作引流的感染,一般疗程 1 ~2 周。异物继续留置而感染仍获治愈的情况,一般是很少见的。以下是必须采取更特异性治疗的感染。

菌血症和心内膜炎

一切社区获得的金黄色葡萄球菌性菌血症病人,如有转移性感染迹象,或菌血症无明显来源,都应按心内膜炎治疗。静脉吸毒者的右侧心内膜炎,可以抗

葡萄球菌青霉素(萘夫西林或苯唑西林)或万古霉素再加庆大霉素全程治疗,疗程2~3周。左侧心内膜炎可以抗葡萄球菌青霉素或万古霉素治疗4~6周,第1周加用庆大霉素。但对院内获致的金黄色葡萄球菌性菌血症,如感染灶可以清除(一般是静脉插管),则决策较难。如感染灶清除后发热及菌血症在3日内消失,无并发症及转移性感染迹象,亦无心瓣膜异常,可作2周治疗。不符合以上各条的院内菌血症病例,皆应按心内膜炎治疗(第310章)。

骨髓炎

金黄色葡萄球菌性骨髓炎至少需治6周,前2~4周须注射给药。长骨骨髓炎如姑息死骨(sequestra)存在,治疗一般即难收效。

预防

预防院内感染,需注意控制感染的一些重要原则,如洗手、接触病人要逐一更换手套以及制作或护理任何类型创口时严守无菌技术等。病人从事可能会使创口或留置器材受到感染的操作时,术前和术中亦应作抗生素预防。皮肤、导管或透析分流处屡发金黄色葡萄球菌感染的病人,应作鼻培养,如为金黄色葡萄球菌带菌者,需局部应用莫匹罗星软膏。局部清理无效的慢性带菌者,可口服利福平加TMP/SMZ、氟喹诺酮或米诺环素。

推荐阅读

Archer GL. *Staphylococcus epidermidis* and other coagulase-negative staphylococci. In Mandell RD, Bennette JE (eds). Principles and Practices of Infectious Diseases. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000, pp 2092 - 2100.

名著《传染病原理和临床》中有关表皮葡萄球菌及其他凝固酶阴性葡萄球菌的论述。

Chambers HF. Methicillin resistance in staphylococci: Molecular and biochemical basis and clinical implications. Clin Microbiol Rev, 1997, 10: 781 - 791.

葡萄球菌抗甲氧西林的分子和生化基础。对抗葡萄球菌化疗及葡萄球菌中耐药情况,论述甚详。

Crossley KB, Archer GL (eds). The Staphylococci in Human Disease. New York: Churchill Livingston, 1997.

专著:《葡萄球菌与人类疾病》,就葡萄球菌感染的生物学、临床表现和治疗等,皆有系统评述。

Fowler VG Jr, Olsen MK, Corey GR, et al. Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. Arch Intern Med, 2003 (in press).

为金黄色葡萄球菌性菌血症何时可能发生并发症提出的鉴定因素。

Von Eiff C, Becker K, Machaka K, et al. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. N Engl J Med, 2001, 344: 11 - 16.

鼻带菌与金黄色葡萄球菌性菌血症的关系,自体接种在金黄色葡萄球菌严重感染发病机制中的重要性,本文是迄今最深入的研究。

(王贵才,郭聚甫 译;曾汉英,毛谦德,杨婷 校)

第 312 章
细菌性脑膜炎

Morton N. Swartz

脑膜炎(meningitis)是蛛网膜、软膜及居间脑脊液(CSF)的炎症。炎症波及脑和脊髓整个蛛网膜下腔,并常累及脑室。本章将讨论的化脓性脑膜炎,一般是在CSF中激起多形核白细胞反应的急性细菌性感染。其中一个主要类型即由脑膜炎球菌引起的,已在第297章中讨论。以CSF中单核细胞反应为特征的急性程度较低的细菌性脑膜炎,讨论另见第320章和第448章。

病原学和发生率

20世纪70~80年代,美国每年发生细菌性脑膜炎约20 000例。90年代发生剧变,社区获得性细菌性脑膜炎病例数减少55%,主要是由于对婴儿都以b型流感杆菌结合疫苗常规免疫,使流感杆菌性脑膜炎的病例数减少94%。由于流感杆菌性脑膜炎是婴幼儿疾病,此病几乎消灭殆尽,使得细菌性脑膜炎的中位数年龄从1986年的15月龄,增加到1995年的25岁。据美国疾病防治中心(CDC)资料,在上世纪70~80年代,如不考虑年龄,把所有细菌性脑膜炎病例都统计进来,则b型流感杆菌是细菌性脑膜炎的最常见病原(45%),以下是肺炎球菌(18%)和脑膜炎球菌(14%)。到1995年,肺炎球菌成为最常见病原(47%),以下是脑膜炎球菌(25%)和B族链球菌(12%)。

社区获得性脑膜炎各种病原菌的相对频率,是由年龄决定的(图312-1)。目前在新生儿阶段,B族链球菌是主要病原菌(几达70%),其次是大肠杆菌,以具K1胞膜抗原(envelop antigen)者最常见。此后到25月龄,主要病原是肺炎球菌(45%)和脑膜炎球菌(31%)。2~18岁间主要病原是脑膜炎球菌(59%),18岁以上则以肺炎球菌(62%)居多。产单核细胞李斯特菌(*Lonocytogenes*)在细菌性脑膜炎中,总共约占8%,但发病高峰是在新生儿(约20%)和60岁以上老人。成人后期B族链球菌引起的渐见增多,患者常在50岁以上,有并存疾病。

脑膜炎球菌性脑膜炎是唯一能以暴发性流行方式出现的,它在脑膜炎病中的相对频率,决定于是在高流行区还是一般地区以及是在流行还是非流行期收集的数据。在化脓性脑膜炎中,约10%病原未能确定。同时发生的混合性脑膜炎罕见,它是在神经外科手术、贯穿性头部外伤、邻近肿瘤对颅骨或椎骨的侵蚀或脑脓肿溃入脑室等情况下发生的;如分离到厌氧菌,尤需考虑后面两种情形。

过去30年来,另几种细菌性心内膜炎的发生率也已发生重大改变。成人中革兰阴性杆菌性脑膜炎发生率倍增,是反映神经外科手术增加、领域增大以及其他院内因素。在城市大型综合医院中,产单核细胞李斯特菌所致脑膜炎,增长8~10倍之多,反映免

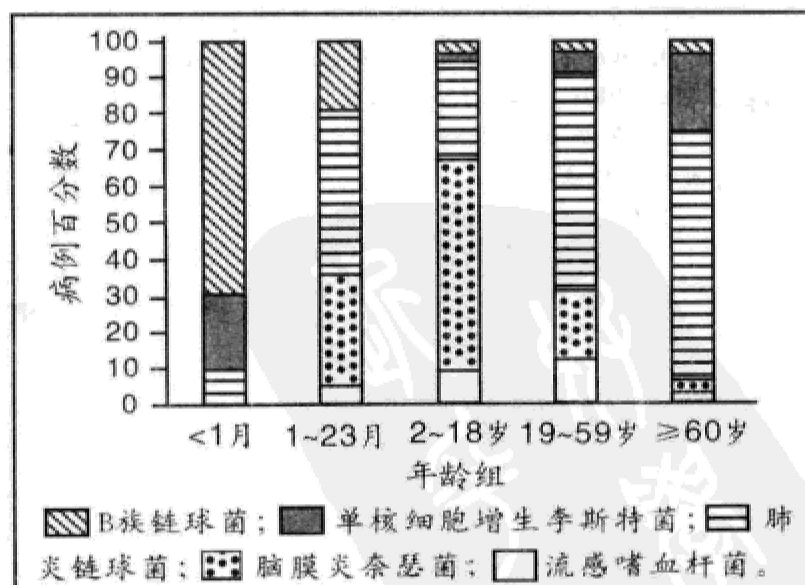


图312-1 不同年龄组的细菌性脑膜炎病原。1月龄以下婴儿中大肠杆菌及其他肠道病原菌所致脑膜炎不在监测范围。(由Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. N Engl J Med, 1997, 337:970-976. Copyright 1997,马塞诸塞州医学会保留全部版权。)

疫抑制群体的扩大和他们面临的特定风险。李斯特菌感染似为食物源(乳制品、未熟制蔬菜),特别是与器官移植受体、血透析者、其他接受皮质激素和胞毒性药物的病人、肝病患者、孕妇、新生儿等有关。凝固酶阴性葡萄球菌所致脑膜炎,30年前几无所闻,现在在城市大医院中,已达3%。它是作为神经外科手术并发症而发生的,很多菌株都对甲氧西林耐药,也为治疗带来了一个具体问题。细菌性脑膜炎偶亦可作为介入性神经诊断操作(如脊髓造影)、治疗性脊穿和脊神经根切断术(rhizotomy)的并发症而发生。过去有些感染一般是由铜绿假单胞菌(*Pseudomonas auroginosa*)及其他革兰阴性杆菌和金黄色葡萄球菌所致,现在诊断性脊髓造影和经皮三叉神经根切断术合并的脑膜炎,以绿色链球菌居多。

城市大型综合性三甲医院里,成人脑膜炎细菌病原统计与社区小医院不同,后者是以社区获得性疾病为主。如马塞诸塞州综合医院的成人细菌性脑膜炎,40%都是院内获致的,主要病原是革兰阴性杆菌(大肠杆菌及克雷伯菌为主),在院内感染的细菌性脑膜炎中,约占40%;另如各种链球菌、金黄色葡萄球菌和凝固酶阴性葡萄球菌,约各占10%。

临床背景

脑膜炎发生的临床背景,可能对病原菌有提示作用。脑膜炎球菌病包括脑膜炎在内,有散发,也有以周期性暴发性流行发生。过去部队新兵特别易感,但现在已由脑膜炎球菌疫苗(A,C,Y,W135 多糖疫苗)得到保护。其他高危群体还有居住拥挤的人员,如人满为患的教室,监狱,大学新生宿舍等人员(大学新生近来已建议接种脑膜炎球菌疫苗)。世界各地都有脑膜炎球菌感染的地方性流行。工业化国家大多是血清群C和B所致(特别是B群为一克隆复合体)。第三世界国家主要是血清群A,其次是C。非洲撒哈拉以南地区所谓脑膜炎腹地,每年都有血清群A脑膜炎球菌流行发生。1987年麦加朝圣(hajj in Mecca)有过一次与血清群A有关的大流行,以后参加这种群体性大规模朝圣活动的香客,感染风险亦随之增加。

肺炎球菌性脑膜炎的发生,常与某些诱发因素有关。成人病例中,约20%有**急性中耳炎**(伴或不伴**乳突炎**)。约15%肺炎球菌性脑膜炎病人伴有肺炎,这比流感杆菌、脑膜炎球菌所致脑膜炎时高得多。有时是以**肺炎球菌性窦炎**为始发灶,以后感染再蔓延到脑膜。约10%肺炎球菌性脑膜炎病例有明显头部损伤(近期或早先)。CSF鼻溢一般是筛板缺陷或骨折引起的,约见于5%肺炎球菌性脑膜炎病人。镰状细胞性贫血的幼儿发生脑膜炎,最可能的病原是肺炎球菌。宿主防御上各种缺陷(原发或获得性免疫球蛋白缺乏,脾缺失状态,人类免疫缺陷病毒〈HIV〉感染等)都可诱发严重肺炎球菌病,特别是菌血症和脑膜炎。在城市医院中,约10%~25%肺炎球菌性脑膜炎的成人有酒精中毒问题。有一项研究估计HIV感染病人中细菌性脑膜炎(主要是肺炎球菌性)的年发生率约为一般群体的150倍。

金黄色葡萄球菌性脑膜炎最常见是作为神经外科手术的并发症而发生的,另亦见于贯通性颅骨外伤后,继发于葡萄球菌性菌血症和心内膜炎者亦偶有之。革兰阴性杆菌脑膜炎有3种形式:新生儿脑膜炎、外伤或神经外科手术后以及成人的自发性脑膜炎(如一位糖尿病患者的菌血症性克雷伯菌脑膜炎)等。成人革兰阴性杆菌性脑膜炎的最常见病原是大肠杆菌(约30%)和克雷伯菌-肠杆菌(约40%)。肿瘤病人的细菌性脑膜炎,最常见病原是革兰阴性杆菌(特别是铜绿假单胞菌和大肠杆菌)、产单核细胞李斯特菌、肺炎球菌、金黄色葡萄球菌等。A族链球菌所致脑膜炎不常见,偶见于急性中耳炎之后,儿童比成人多。

过去b型流感杆菌性脑膜炎的年龄相关性(5岁以下幼儿)至为突出,成人发生此症,即应想到内在解剖或免疫学缺陷问题,使得通常血清杀菌机制的障壁作用失效,现在仍应作此考虑。

新生儿脑膜炎

生后1月内脑膜炎发生率比其他任何1个月都高。B族链球菌对新生儿能引起"早发"和"迟发"型感染,前者是出生后8日内发生的,为一暴发性病变(表现为败血症、严重呼吸窘迫,有时尚有脑膜炎),后者发生在生后10日至2月间,病情较为隐匿,进展缓渐,常有脑膜炎发生。含K1荚膜抗原的大肠杆菌是居第二位的主要病原,新生儿一般是由其母(粪便中带有此菌)获致感染的。

新生儿脑膜炎的临床症候提示脓毒症,但不一定已累及中枢神经系统(CNS),主要如:发热(只见于60%)、黄疸、腹泻、嗜睡、进食差或呕吐、呼吸窘迫(包括呼吸暂停)、惊厥发作、激惹、囟门膨出(30%)、颈项强直(15%)等。有时只有检查CSF,才能确定或排除脑膜炎。

病理

脓性渗出物广泛分布于蛛网膜下腔，初以基底池和小脑最多，亦可向大脑上的脑沟发展。感染的细菌及炎症渗出虽不直接侵入脑组织，但邻近脑组织可见充血和水肿。脑膜障壁的有效性，从细菌性脑膜炎不致合并脑脓肿一事，亦可看出。实际上，当这两种病变并存时，发生顺序往往是先有脓肿，以后脓肿内容物向脑室系统渗漏，才引起脑膜炎。但以上一般规律可能有两种例外：(1)柠檬酸菌引起的新生儿脑膜炎时，细菌在对小穿支引起坏死性血管炎后，似会入侵脑；(2)有一种罕见病变：李斯特菌菱脑炎（*Listeria* rhombencephalitis）时，脑干感染可与李斯特菌脑膜炎同时发生（单独发生亦可）。

脑膜邻近组织可因细菌性脑膜炎而引起不同病理改变。***皮质血栓静脉炎***（cortical thrombophlebitis）是由于静脉郁积和附近的脑膜发炎，可能继以脑组织梗死。细菌性脑膜炎和颅底颈内动脉上床突部分狭窄（由于痉挛或动脉炎）时，可能累及皮质和软膜动脉，形成末梢动脉瘤。近来一份成人细菌性脑膜炎的前瞻性研究指出：15%有血管造影证实的脑血管受累（复杂脑膜炎时33%病人有之）。大脑前、中动脉经颅多普勒超声测得的脑血流速度明显增加（狭窄或动脉痉挛指标）与脑局灶性体征发生的关系，亦与此符合。暴发性病例（特别是脑膜炎球菌性脑膜炎）即使CSF中细胞数只是中度增多，**脑水肿**亦可甚显著。这些病人中，少数因发生颞叶和小脑疝而使中脑及延髓受压。渗出物密集处，可能发生**脑神经损害**；第3及6脑神经也很易因颅内压增高而受到伤害。细菌性脑膜炎病人，可能多数都有**脑室炎**（ventriculitis），少数甚至可能发展为**脑室积脓**（ventricular empyema）。脑膜炎病人还可能发生**脑积水**（hydrocephalus），即脑室系统内CSF受阻的阻塞性脑积水和脑室外受阻的交通性脑积水。约15%细菌性脑膜炎婴儿发生**硬膜下渗出**，为大脑皮质上发生的无菌性渗出液。作出这项诊断的，过去几乎只限婴儿，即由透照异常或头围增大而获悉。现在无菌性或感染性（外周对比剂增强）硬膜下积液很易由CT显示（脑低密度区）。

发病机制

细菌可以通过以下几条途径到达脑膜：(1)系统性菌血症；(2)通过解剖缺陷（如颅骨骨折、侵蚀性死骨、脑膜膨出）而由上呼吸道或皮肤直接进入；(3)经鼻咽部小静脉入颅；(4)由相邻感染灶蔓延波及（鼻窦感染，脑脓肿渗漏）。由菌血症波及脑膜，可能是最常见的感染途径。但是构成菌血症的细菌，引起脑膜炎的概率并不尽同。流感杆菌和脑膜炎球菌的菌血症一般来自感染菌株对咽部的黏着和移生。像肺炎球菌一样，这些菌株对黏膜表面的黏着，是由于它们能产生IgA蛋白酶，可使抗体铰链区（hinge region）裂解，从而使局部抗体防御机制灭活。脑膜炎球菌是以菌毛黏附于鼻咽细胞的。体外培养证明这些细菌损害纤毛上皮细胞，破坏纤毛功能，选择性黏着于无纤毛上皮细胞。脑膜炎球菌是利用胞吞作用（endocytosis）入侵鼻咽黏膜细胞，并在膜包空泡中转移到管腔侧。与此相反，流感杆菌则是使柱状上皮细胞顶端紧密连接（tight junction）分离而进入胞间。这些脑膜病原菌进入血流后，多糖荚膜能抑制吞噬活动，从而抗拒补体介导的杀菌作用。

细菌进入血流后，即能侵害CNS，但以何机制、在何部位入侵，现仍不详。高度而持续的菌血症，似不可少。细菌与血脑障壁成分的特异性黏着，可能起到重要作用，这可由大肠杆菌菌毛株更易黏附于脑毛细血管内皮细胞表面和脉络丛及脑室上皮细胞表面得到证明。动物模型的证据则提示：菌血症后CNS入侵处可能是在筛板上非特异性无菌性炎症灶，通过脉络丛进入的。

引起脑膜炎的细菌如b型流感杆菌、脑膜炎球菌、肺炎球菌、K1大肠杆菌、B族链球菌等，大多都有抗吞噬细胞作用。荚膜多糖是否具有某种对脑膜的特异趋性（如通过表面受体），仍待阐明。引发菌血症的原发灶虽常在上呼吸道及肺（肺炎），但发端于心脏（心内膜炎）、胃肠或泌尿道也是可能的。感染一旦在脑膜任何部位建立，就会很快波及整个蛛网膜下腔。细菌繁殖尚无大碍，因为脑膜发炎早期CSF中补体水平甚低，故调理和杀菌作用甚微（或无），而且在这种液态环境中，未调理化细菌的表面吞噬活动也很贫乏。脑膜感染后亦可继发菌血症，从而使细菌对CSF的接种持续下去。

病理生理

现有资料提示：脑膜发炎是从细菌进入CSF并

生长后开始的,细菌的特定组分(如肺炎球菌细胞壁或脂磷壁酸〈lipoteichoic acid〉,流感杆菌的脂多糖)是炎症反应的主要引发物,因为它们能促使内皮和脑膜细胞、巨噬细胞及小神经胶质细胞等,释出各种促炎细胞因子(proinflammatory cytokines)如白介素-1、肿瘤坏死因子等,进入蛛网膜下腔。这些细胞因子促进中性粒细胞黏着和跨越内皮细胞的活动,已从培养时的内皮细胞单层证实。细胞因子诱导的几种类别的黏着分子,与它们在白细胞上的受体相互作用,促使白细胞的通过。可能介导内皮-白细胞黏附的3类分子是:(1)免疫球蛋白超科(如胞间黏附分子-1和胞间黏附分子-2〈intercellular adhesion molecule-1,-2〉);(2)整联蛋白(integrins)(如内皮-白细胞黏附分子-1)。细胞因子还能提高白细胞选择蛋白(白细胞黏着分子)与其内皮细胞受体结合的亲和性,进一步促使中性粒细胞开赴蛛网膜下腔。

进入蛛网膜下腔后,中性粒细胞在此进一步激活,释出前列腺素、毒性氧代谢物等产物,提高局部血管通透性,还可能有直接神经毒性作用。破坏血脑屏障的证据,已从脑膜炎动物模型中发现:胞间紧密连接破坏,内皮细胞中胞饮小泡(pinocytotic vesicles)增多,清蛋白则在此处由毛细血管后小静脉逸出,进入蛛网膜下腔。

以上炎症改变可使颅内压增高,并使脑血流发生改变。脑水肿通常是由于血脑障壁通透性增加(血管性),也可能是由于细菌和中性粒细胞释出的毒性分子促使脑细胞水肿(胞毒性),但有时CSF压力增高可能是由于蛛网膜粒(arachnoidal villi)水平的炎症,致使CSF流出受阻(间质性)。脑膜炎极早期,脑血流似是增加的,但以后就减低了,有些病人的神经损伤在很大程度上即出于此。作过脑灌注压(颅内压减平均动脉压)测定的细菌性脑膜炎患儿证明:灌注压明显减低时,发病率和死亡率最高。血流正常的病人,也能发生局限性灌注明显增多,这与局灶性血管炎症和血栓形成有关。急性细菌性脑膜炎极早期,经颅多普勒超声测得大脑动脉血流自身调节障碍,脑血流量即与平均动脉压及其伴随的灌注压增高或减低直接相关。康复后,尽管平均动脉压已恢复波动,但脑内血管组织已能使灌注保持稳定水平。有些病人由于脑灌注压的改变,脑血流自身调节障碍可能也在脑水肿或缺血中起到一定作用。

临床表现

病史

很多类型脑膜炎都是急性起病,出现广泛性剧烈头痛呕吐和颈项强直。多数化脓性脑膜炎病人在3大症候发生前或同时伴有上呼吸道感染或特异性热病如急性中耳炎(或乳突炎)或肺炎。另如肌痛(脑膜炎球菌病时尤多)、头痛及全身软弱等,也都是常见症状。病情一般进展迅速,出现神经错乱、意识迟钝以致昏迷不醒。少数病人起病急性程度较差,脑膜症候可能存在数日至1周。

一般体检所见

患者一般都有脑膜刺激症候(嗜睡和意识减低、颈项强直、Kernig征及Brudzinski征阳性等)。有些病人的脑膜炎症候甚易疏漏,像婴儿、意识迟钝病人以及有充血性心力衰竭或肺炎的高龄病人的脑膜炎,脑膜症候可能并不突出。如发现这些人困倦嗜睡,就应提高警觉,注意检查脑膜症候,如有存疑,应检查CSF。

有脑膜刺激症候的病人,如有淤点、紫癜或淤斑性皮疹出现,几皆提示脑膜炎球菌感染,应立即给予治疗,因为感染可能很快发展(第297章)。广泛淤点、淤斑性损害,偶亦见于肺炎球菌和流感杆菌性脑膜炎时。极少情况下,脑膜炎球菌性菌血症的皮肤损害,与急性金黄色葡萄球菌性心内膜炎病人几无差别,后者也有脑膜症候,CSF中细胞数亦增多(葡萄球菌性脑膜炎或栓塞性脑梗死所致)。不过他们的皮肤损害常有一二为脓性紫癜,抽吸涂片革兰染色,可以见到葡萄球菌。夏季的病毒性无菌性脑膜炎亦可发生脑膜症候,斑性和淤点性皮肤损害,CSF中细胞增多可达数百,早期可以中性粒细胞为主。

神经系统改变和并发症

成人由社区获得性的脑膜炎,约5%~10%病例有脑神经改变,主要是第Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ或Ⅶ脑神经。恢复后一般都迅速消失。儿童细菌性脑膜炎,约10%可致感觉神经性听觉丧失,还有约10%患儿为暂时性传导性耳聋。持续性感觉神经性耳聋时最可能的受

表 312-1

成人社区获得性细菌性脑膜炎的中枢神经系统症候*

症候出现时间	脑膜炎发作时百分数 †					
	轻偏瘫	失语	视野缺损	凝视偏向	惊厥	其他 ‡
早期(≤24 小时)	9	6	3	10	15	5
晚期(>24 小时)	2	1	0.3	0	8	1
总计 †	11	7	3.3	10	23	6

* 数据来自 Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al. Acute bacterial meningitis in adults: A review of 493 episodes. N Engl J Med, 1993, 328: 21.
† 279 次发作中各种症候的总百分数(有些发作时不止一种症候)。
‡ 其他局灶性症候如眼球震颤、复视、共济失调、偏身麻木、第Ⅶ脑神经麻痹等。

累部位是内耳(感染或毒性产物,可能由蛛网膜下腔沿蜗小管蔓延而来)和听神经。儿童的持久性听觉障碍,肺炎球菌性脑膜炎比流感杆菌及脑膜炎球菌性脑膜炎时更为常见。

惊厥发作(局灶性或全身性)约见于 20% ~30% 病例,引起病因可能很快即可消除(婴儿高热、肾衰竭病人大量青霉素静脉注射时的神经毒性),但更常见的原因则是局灶性脑损伤。病初数日即可发生惊厥,亦可在起病数日后,随同血管炎症所致神经缺失征出现(表 312-1)。成人伴有惊厥的脑膜炎,以肺炎球菌性脑膜炎时发生较多,但酒精中毒亦不可忘。

脑水肿及 CSF 压力增高可有惊厥、第 3 脑神经功能失常、反射异常、昏迷、血压增高及心动过缓等症候。成人社区获得的脑膜炎,约 1/4 死亡病例尸检发现脑水肿及颞叶疝。

细菌性脑膜炎病人视乳头水肿罕见(1%),即使是 CSF 压力增高的病例,可能由于病人就医甚早,视乳头尚未发生改变。如有视乳头水肿,应想到伴有或另有某种颅内化脓性病变(硬膜下积液、脑脓肿等)。严重细菌性脑膜炎病人有时出现明显中枢性呼吸亢进,CSF 酸中毒(主要为乳酸水平增高)是重要呼吸刺激因素。

局灶性脑征(主要如轻偏瘫、吞咽困难、视野缺损和凝视偏向)约见于 25% 社区获得的细菌性脑膜炎成年病人(表 312-1)。脑膜炎早期即可由于血管闭塞性病变的发生而出现,亦可在起病数日后发生。颅内压增高的情况下,脑血流速度可能减低,从而导致暂时性或持久性神经系统改变。重要的是必须与惊厥发作的改变(Todd 麻痹)区分开来,后者为时短暂(数小时)。

立即治疗细菌性脑膜炎,常能使神经功能迅速恢复。持续性或迟发性意识迟钝和昏迷而无局灶性病征,提示脑肿胀、硬膜下渗出(婴儿)、脑积水、分房性脑室炎、皮质血栓静脉炎及矢状窦血栓形成等。后面 3 项常伴有发热和 CSF 细胞数持续增多。

从细菌性脑膜炎恢复的病人,10% ~20% 有神经损害残留。发育迟缓和语言缺陷各约见于 5% 儿童。新生儿脑膜炎的幸存者,有重要后遗症存留的更多(15% ~50%)。

实验室诊断

脑脊液检查

细菌性脑膜炎时,应做血培养,并作 CSF 检查和培养,立即进行抗菌治疗。聚合酶链反应(polymerase chain reaction; PCR)技术已用于科研,为脑膜炎病人检查 CSF 中细菌 DNA,但因需要较多时间,又受技术条件的限制,尚难用作常规诊断项目。腰椎穿刺前,提示需作头部 CT(或磁共振成像)扫描的情况,后文另有陈述。病初 CSF 压力常中度增高(成人 200 ~300 mmH_2O),个别病人在无肿块性损害存在的情况下,可因脑膜炎合并急性脑水肿而使脑压剧增(>450 mmH_2O)。

革兰涂片染色

大多数化脓性脑膜炎病人住院时 CSF 中已有大量细菌(至少 10^5/mL)。CSF 离心沉渣涂片革兰染色镜检,60% ~80% 病例皆能发现病原菌。如 CSF 涂片染色发现革兰阳性双球菌(或短链球菌),大多是肺炎球菌。在某些情况下,必须注意它与对青霉素相对耐药的**肠球菌**(enterococcus)鉴别,后者偶为院内脑膜炎病原,治疗除青霉素外,需加用一种氨基糖苷。可以胶乳颗粒凝集试验,测定 CSF 中肺炎球菌多糖,以资鉴别。少数情况下,有 3 种细菌可能在形态上酷似 CSF 中奈瑟菌,或提示革兰阴性短杆菌与脑膜炎球菌的混合感染,它们是:鲍氏不动杆菌(*acinetobacter*

baumanii)、莫拉菌和多杀巴斯德菌。细菌性脑膜炎病人,80% ~90%皆可由CSF培养发现病原菌。

特异性免疫和血清学检查

现在已有能迅速检测CSF中常见脑膜炎病原体(流感杆菌、肺炎球菌、B族链球菌、脑膜炎球菌A、C、Y、W135血清群、B族与E族脑膜炎球菌、大肠杆菌等,都有一共同抗原)荚膜多糖抗原的胶乳凝集试验。这些试验的敏感性和特异性,以流感杆菌最高(>90%)。从尿中检测抗原,诊断脑膜炎及菌血症的具体病原虽亦可行,但假阳性率太高,因为尿路可能出现的移生或感染,能产生交叉反应。把CSF细菌抗原列为常规检测项目,阳性率过低。胶乳凝集试验确为阳性者,革兰染色涂片几皆能发现病原菌。如CSF细胞数失常,革兰染色镜检阴性,而血及CSF培养48小时仍无所获,则胶乳凝集试验可能收到重大效果(可以最初预存的CSF测试)。有时菌数很少,形态学及革兰染色性质暧昧,胶乳凝集可能有助于更具特异性的诊断。

细胞数

未经治疗的脑膜炎,CSF中细胞数一般为100 ~10 000/mm^3,初期以多形核白细胞为主(>80%),以后出现淋巴细胞。产单核细胞李斯特菌脑膜炎时,细胞数比其他型社区获得性化脓性脑膜炎低(中位数585/mm^3)。原发性细菌性脑膜炎时,细胞数亦偶有极度增高的(>50 000/mm^3),但此时亦应想到脑脓肿溃入脑室的可能。细菌性脑膜炎早期,细胞数可能低至10 ~20/mm^3,特别是脑膜炎球菌和流感杆菌所致时。个别粒细胞缺乏及高龄患者的致死性肺炎球菌性脑膜炎时,CSF中白细胞数极少,但因大量细菌的存在,CSF肉眼仍显混浊。有几种细菌(结核分枝杆菌、伯氏疏螺旋体、梅毒螺旋体)所致脑膜炎,以淋巴细胞增多为特征。产单核细胞性李斯特菌所致脑膜炎,在婴儿中CSF可以淋巴细胞为主,但成人一般皆为多形核白细胞为主,但淋巴细胞为主亦偶见。

葡萄糖

约半数细菌性脑膜炎病人的CSF葡萄糖减至40 mg/dL(或<同时测得的血糖50%),这对细菌性脑膜炎与大多数病毒性脑膜炎及脑膜旁感染的鉴别可能极有帮助。但CSF葡萄糖含量正常,也不能以此排除细菌性脑膜炎。应同时测定血糖水平,因为糖尿病患者(以及正在接受葡萄糖静脉输注的病人)CSF中葡萄糖量增高,只有与同时测得的血糖水平比较后,才能评估其实际意义。但循环中葡萄糖水平的重大转移,可能须经90 ~120分钟才能完成。化脓性脑膜炎时CSF糖含量减少,可能是由于正常载体便捷扩散受到干扰,以及宿主细胞对糖的利用增多。

蛋白

CSF中蛋白水平常增高(>100 mg/dL),肺炎球菌性脑膜炎时,常增高更甚。极度增高(>1000 mg/dL)提示脑膜炎已导致蛛网膜下腔阻断。

脑脊液的其他改变

化脓性脑膜炎病人乳酸水平增高。细菌性脑膜炎时CSF乳酸脱氢酶水平虽比CSF病毒感染时为高,但对特异性病原诊断无何帮助。约95%细菌性脑膜炎病人C反应蛋白增高,而病毒性脑膜炎时大多不增高。但其诊断意义似不高于CSF细胞数,对新生儿细菌性脑膜炎的诊断无何助益,也不能为细菌种属提供线索。综合CSF葡萄糖、蛋白、白细胞总数、多核细胞数等删除值(cutoff values)的模型,能在统计学上区分细胞和病毒性脑膜炎,但有经验的临床医师能从临床作出鉴别。

血液和呼吸道培养

约80%流感杆菌性脑膜炎、50%肺炎球菌性脑膜炎和30% ~40%脑膜炎球菌性脑膜炎病例,能发现菌血症。但上呼吸道培养无助于病原菌的诊断。

测定血清肌酐及电解质,在病情轻重评估上甚为重要,因可反映脑膜炎引起的特异性改变(抗利尿激素分泌失当综合征,syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone),以及在肾功能失常时面临的治疗问题(大量青霉素治疗时的血钾增高和惊厥)。如有广泛淤点和紫癜性皮肤损害,应作凝血机制检查。血清前降钙素(procalcitonin)水平增高,可用于细菌性和病毒性脑膜炎的鉴别,但CSF检查(革兰染

色,白细胞计数,葡萄糖含量,培养等)常能提供更直接和更具特异性的信息。

放射线检查

由于化脓性脑膜炎病人,胸部、鼻窦及乳突等处很多都有原发感染灶,因此抗菌疗法开始后,如临床认为必要,应在适当时候对这些部位进行放射线检查。CT则对多数细菌性脑膜炎病人皆无必要。但如病史、临床情况或体检所见(视乳头水肿、局灶性脑征)疑为质块性损害(脑脓肿、硬膜下积脓),即应作CT检查。***细菌性脑膜炎是内科急症,须立即进行诊断并迅速进行抗菌治疗。***不能为做CT而延误诊断性腰椎穿刺,除非临床所见已提示脑膜旁感染或其他颅内质块性损害;就是在这种情况下,当务之急也是针对病原不明性脑膜炎或脑脓肿,启动抗菌治疗,再做CT。脑膜炎本身可能由CT发现的改变如脑水肿和蛛网膜下腔增大,软脑膜及室管膜对比增强,以及因伴有脑炎和坏死而出现斑片性密度减低区。脑膜炎病人如无局灶性神经症候,很少会有重要CT改变。

据某城市医院急诊科对301例疑为脑膜炎的成人病例所作研究,235例在腰椎穿刺前做过头部CT,腰穿发现改变的24%,CT只有5%显示为质块效应(mass effect)。与CT异常有关的临床基本特征是60岁以上,有CNS病史,上周内有过惊厥发作,意识异常,视野改变,肢体漂移(limb drift),失语(aphasia)等。反之,没有以上临床症候的96例,CT扫描97%都是正常的,只有1例发现质块效应(轻度,有脑积水),说明临床表现即可提示哪些人不会从CT发现任何异常,无需在腰椎穿刺前先做此检查。实际上,在这项研究中,从进入急诊科到腰穿,已因先做CT而被明显宕延(分别是5.3和3.0小时)。

脑膜炎时可能由CT发现的特异性改变有脑水肿和蛛网膜下腔扩大,软脑膜和室管膜对比增强,以及合并脑炎和坏死时的斑片性密度减低区。但脑膜炎病人如病情恶化或不见好转,CT扫描可能证实某些并发症,如硬膜下无菌性积液或积脓,交通性或梗阻性脑积水所致脑室扩大,颅底脑膜炎持续存在且甚突出,脑大动脉、静脉或静脉窦闭塞所致广泛性脑梗死,脑室壁明显增强提示脑室炎及脑室积脓等。成人急性细菌性脑膜炎偶可合并脑出血而由CT发现,但比血栓形成性卒中时少见得多。

约10%细菌性脑膜炎成人病例CT所见(乳突或窦壁缺损、侵蚀性球后质块、颅腔积气)提示硬膜障壁破坏。

诊断

发热病人如有脑膜症候及前驱病史,诊断细菌性脑膜炎应无困难。但意识迟钝并有肺炎的高龄患者和濒临震颤性谵妄的精神错乱的酒精中毒者,诊断可能不是很明确的。任何时候只要存在脑膜炎问题,就应立即检查CSF。

头痛、发热、呕吐、颈项强直和CSF细胞数增多,是脑膜炎的典型表现,也是很多类型脑膜炎(包括细菌性、病毒性、真菌性)都有的,有些脑膜旁病损亦可如此。区分以上病变,帮助最大的是CSF所见(第449章)。虽然以淋巴细胞为主的CSF细胞增多而葡萄糖量减少,是病毒性(一般是肠病毒和2型单纯疱疹病毒〈HSV-2〉性)脑膜炎及脑膜脑炎(HSV-1)的特征,但初期CSF可能是多形核白细胞反应(可达60%),不过很快即转为单核性。如有神经症候(语言障碍,偏瘫,幻嗅及其他颞叶病征,癫痫发作等),眶额和内侧颞叶MRI改变,以及颞叶的特殊脑电图改变等,应想到HSV-1脑炎。落基山斑疹热的皮疹、发热、头痛,可能类似脑膜炎球菌感染,但地理区位和好发季节可以提示诊断。因落基山斑疹热而住院的病人中,约10% CSF细胞数 $>100/mm^3$(多形核 $>70\%$),故初期可能误作细菌性脑膜炎。急性蛛网膜下腔出血亦可因头痛、颈项强直和呕吐而误作细菌性脑膜炎。但它一般来势更为急促,无前驱性发热,CT扫描及CSF检查可见蛛网膜下腔出血。

脑膜炎病人如CSF革兰染色未发现病原菌,特别是CSF葡萄糖量正常,细胞增多为多形形核白细胞,情况即不典型,应将某些表现类似脑膜炎的可治病变列入鉴别诊断:

1. *脑膜旁感染* 注意追查能诱发脑脓肿、硬脑膜或脊膜外脓肿、硬膜下积脓及化脓性静脉窦炎的感染(慢性耳或鼻窦感染)。原发性细菌性脑膜炎期间,是可能出现神经症候的,但这类症候的存在,更应引起医生警惕并认真追查CSF中占位性感染性病变的存在。脑膜症状出现前的神经症候,提示脑膜旁感染的可能。分离到厌氧菌,则提示脑脓肿向脑室

逸漏的可能。

2. **细菌性心内膜炎** 化脓性细菌如金黄色葡萄球菌、肠球菌所致细菌性心内膜炎期间,可以发生细菌性脑膜炎。亚急性细菌性心内膜炎时,脑可能发生栓塞和梗死,引起脑膜症候,CSF 细胞数增多(可达数百),包括多形核白细胞。注意脑膜症候发生前,是否有过牙科操作、发热、纳差等病史。检查应注意心杂音及心内膜炎的外周症候。

3. **"化学性"脑膜炎** 细菌性脑膜炎的临床和 CSF 表现(多形核白细胞增多甚至葡萄糖水平减低),亦可由于化学炎症。诊断性腰穿或脊髓麻醉后的急性脑膜炎,可能由于器材或麻醉剂的细菌或化学性污染。甲泛葡胺(metrizamide)脊髓造影后,约 1% 病例发生化学性脑膜炎,特征为多形核白细胞增多、糖量减少,潜伏期 3 ~24 小时。表皮样肿瘤及颅咽管瘤物质逸入蛛网膜下腔的内源性化学性脑膜炎,亦可使 CSF 中多形核白细胞增多,糖量减少。CSF 沉渣偏振光显微镜检查可见双折光物质。

少数以亚急性起病和 CSF 持续性中性粒细胞增多为特征的脑膜炎,历时数周至数月,未能作出细菌学诊断。这种**慢性中性粒细胞增多性脑膜炎**,一般是真菌(曲霉、念珠菌、芽生菌)或诺卡菌、放线菌之类病原菌引起的。

并发症

非神经并发症

休克

化脓性脑膜炎病人发生休克,一般是由于伴随的严重菌血症(如暴发性脑膜炎球菌血症〈fulminant meningococcemia〉),而非出于脑膜炎本身。应按败血性休克的原则处理,并就心肌衰竭问题给予适当处置(第 313 章)。

凝血障碍

严重菌血症(一般为脑膜炎球菌性,有时为肺炎球菌性菌血症)及低血压时,常伴有凝血障碍,脑膜炎时亦可有此情况。改变可甚轻微缓和,如血小板减少(有时伴有凝血酶原和部分凝血激酶时间延长),有时则较明显,临床有弥散性血管内凝血(DIC)征象(第 313 章)。

脓毒性并发症

心内膜炎

肺炎球菌性脑膜炎病例,特别是同时伴有肺炎和菌血症的,过去约 5% ~10% 发生急性心内膜炎,一般都在主动脉瓣。现在由于引发感染更早得到治疗,发生已大为减少。这类病人在脑膜炎抗菌治疗结束后很快又会发热,并有新杂音出现。

化脓性关节炎

肺炎球菌、脑膜炎球菌及流感杆菌性脑膜炎时,可因菌血症而发生脓毒性关节炎。

长期发热

3 种最常见细菌性脑膜炎,在适当抗菌药治疗下,可于 2 ~5 日内退烧。有时发热持续时间较此为长,或在热退后又复发热。如病人仍有头痛、意识迟钝和脑征,首先应考虑治疗不足,或为神经后遗症(皮质血栓性静脉炎、脑室炎、硬膜下积液)。此时应再复查 CSF,尤须注意革兰涂片染色和培养。如病人在其他方面均在继续好转,而热度不退,则可能是药物热。持续或再度发热,也可能是转移性感染所致(脓毒性关节炎、化脓性心包炎、脓胸、心内膜炎等)。

约 10% 脑膜炎球菌性脑膜炎病例在有效抗菌治疗开始后 3 ~6 日,出现包含发热、关节炎和心包炎等内容的综合征(第 313 章)。

复发性脑膜炎

屡发细菌性脑膜炎,一般表明宿主缺陷,如局部解剖情况,或为抗菌和免疫防御机制方面的缺陷,如先天性或获得性补体缺乏(特别是后期作用的组分)病人的复发性脑膜炎球菌感染。据一家大型三级综

合医院统计,成人肺炎球菌性肺炎中,11% 为复发性脑膜炎,而由其他微生物所致社区获得性脑膜炎中,只有 0.5%。

社区获得性复发性脑膜炎中,约 1/3 复发是肺炎球菌引起的,另 1/3 的病原是各种链球菌、流感杆菌和脑膜炎球菌。反之,院内复发性脑膜炎中,约 60% 发作是革兰阴性杆菌和金黄色葡萄球菌引起的。复发性脑膜炎病人中,有头部外伤史的多得多。细菌可由不同途径直接进入蛛网膜下腔,如通过筛板缺陷(最常见部位),与空蝶鞍综合征(empty sella syndrome)有关,通过颅底骨折,通过乳突的侵蚀性死骨,经由颅脊轴上先天性真皮缺陷(常在成年前显露)等,也可能是由于贯通性颅脑外伤或神经外科手术操作。解剖缺陷可能形成明显的 CSF 逸漏(鼻溢及较少见的耳溢),或围成脑膜血管套,以后细菌即可由此直接到达脑膜。CSF 鼻溢可能是间歇性的,脑膜炎可在头部损伤数月甚至数年后发生。

任何细菌性脑膜炎病人,特别是复发性脑膜炎,都应注意检查是否存在先天性或外伤后缺陷。入院时就应注意有无 CSF 鼻溢,以后还要关注此征,因为在活动性脑膜炎期间鼻溢可能停止,须待炎症消失后才会再现。提示经筛板、颅骨膜含气窦及颞骨 CSF 瘘的线索是:(1)咽有咸味;(2)鼻溢与体位有关(只在侧卧位或仰卧时出现的鼻溢,可能源出于耳或蝶骨部);(3)嗅觉缺失(筛板逸漏);(4)听觉缺失或耳内胀满感,鼓膜后常有液体或气泡(逸入中耳)。定量测定鼻分泌物中葡萄糖和氯化物含量,又由蛋白电泳发现 CSF 特有的转铁蛋白泳带,即可确定 CSF 鼻溢。

复发性肺炎球菌性脑膜炎可以在无明显诱因情况下发生,这些病人应由 CT 扫描(额及乳突区)和放射线同位素技术,积极追查隐源性 CSF 逸漏(以放射性碘标记的白蛋白注入鞘内,鼻孔置棉拭,以后检查放射性核素。同位素脑池造影已成功应用。)鞘内注入荧光素作为视觉示踪剂(紫外光下),同样也能检查活动性逸漏。CSF 瘘应手术关闭,以防今后再发脑膜炎。从颅外通过筛窦修复筛板或蝶窦硬膜缺陷已取得成功,从而避免与开颅有关的较高发病率。

急性头部外伤后的 CSF 鼻溢和耳溢,大多可在 1~2周内停止。因此**持续 4~6 周以上鼻溢,即应手术修补**。长期应用青霉素,不能防止肺炎球菌性脑膜炎,反而可能加剧细菌的耐药性。

复发性非细菌性脑膜炎可能很像细菌性脑膜炎。复发性淋巴细胞性脑膜炎的常见病因是感染 HSV-2。**Mollaret 脑膜炎**的特征是反复发热,有轻度脑膜症候,但一般无神经系统异常。病初 CSF 中除多形核白细胞外,还有大量"内皮"细胞,以后代之以淋巴细胞。**Bechet 综合征**特征是复发性口腔与生殖器溃疡,并有眼损害(前房积脓,hypopyon),神经改变不一,如复发性脑膜炎等。

预后

抗菌药的问世,使细菌性脑膜炎从几皆难免一死转变为多数患者都能幸存而无后遗症的疾病。成人社区获得性细菌性脑膜炎,死亡率视病原和临床情况而异。在现代抗菌治疗下,流感杆菌脑膜炎的死亡率已在 5% 以下,脑膜炎球菌脑膜炎的死亡率约 10%。死亡率最高的是肺炎球菌和产单核细胞李斯特菌性脑膜炎,死亡率分别为 20% 和 20% ~30%。

革兰阴性杆菌脑膜炎常在医院获得,成人死亡率 20% ~30%,近 10 ~ 15 年来似亦在下降。成人社区获得性复发性脑膜炎死亡率(约 5%),显然低于非复发性脑膜炎(20%)。预后不良的因素是高龄、有其他感染灶存在、基础病变(白血病、酒精中毒)、意识迟钝、起病 24 小时内惊厥发作以及未能及时进行适当治疗等。

治疗

抗生素

在危及生命的紧急情况下,应立即开始抗菌治疗。根据临床情况(病人年龄、淤点或淤斑的存在、近期神经外科手术、CSF 鼻溢等),针对最可能的病原进行治疗。如由 CSF 沉渣涂片革兰染色发现感染菌,可作特异治疗。如涂片未见病原菌(胶乳凝集亦为阴性),可按病原不明的细菌性脑膜炎治疗(见下文)。

除氯霉素外,常用抗菌药都不能迅速通过正常血脑屏障,但在脑膜发炎时,青霉素和其他抗菌药的通过性提高。抗菌药应由静脉注射,并贯穿整个疗程,不要因为病情好转而减少药量,因为恢复期随着血脑屏障的恢复正常,药物进入 CSF 的水平也会减低。治疗由敏感细菌所致脑膜炎,杀菌剂(青霉素、氨苄西林、第三代头孢菌素)更为可取,应尽量选用。细

表 312-2

已知病原的社区获得性细菌性脑膜炎的抗菌疗法[*]

细菌	优选疗法			备选疗法		
	抗菌药	成人日量	儿童日量	抗菌药	成人日量	儿童日量
肺炎链球菌						
青霉素 MIC<0.1μg/mL	青霉素 G 或 氨苄西林	2400 万 U IV q4h 分注 12g IV q4h 分注	30 万 U/kg IV q4h 分注 200~400mg/kg IV q4h 分注	头孢噻肟 或 头孢曲松[†] 或 万古霉素[‡] 或 氯霉素	12g IV q4h 分注 4g IV q12h 分注 2g IV q8~12h 分注 4~6g IV q6h 分注	200mg/kg IV q4~6h 分注 80~100mg/kg IV q12h 分注 50mg/kg IV q6h 分注 75~100mg/kg IV q6h 分注
青霉素 MIC 0.1~1.0μg/mL	头孢曲松[†] 或 头孢噻肟	4g IV q12h 分注 12g IV q4h 分注	80~100mg/kg IV q12h 分注 200mg/kg IV q4~6h 分注	万古霉素[‡] 或 美罗培南[§]	2g IV q8~12h 分注 6g IV q8h 分注	50mg/kg IV q6h 分注 40mg/kg IV q8h(每剂)
青霉素 MIC>1.0μg/mL	万古霉素[‡][¶]	2g IV q8~12h 分注	50mg/kg IV q6h 分注	美罗培南[§]	6g IV q8h 分注	40mg/kg IV q8h(每剂)
脑膜炎球菌	青霉素 G 或 氨苄西林	2400 万 U IV q4h 分注 12g IVq4h 分注	30 万 U/kg IV q4h 分注 200~400mg/kg IV q4h 分注	头孢曲松[†] 或 头孢噻肟 或 氯霉素	同上 4~6g IV q6h 分注	80~100mg/kg IV q12h 分注 200mg/kg IV q4~6h 分注 75~100mg/kg IV q6h 分注
流感杆菌						
β-内酰胺酶阴性	氨苄西林	12g IV q4h 分注	200~400mg/kg IV q4h 分注	第三代头孢菌素[**]或氯霉素(见上)		第三代头孢菌素[**]或氯霉素(见上)
β-内酰胺酶阳性	头孢曲松[†] 或 头孢噻肟	4g IV q12h 分注 12g IV q4h 分注	80~100mg/kg IV q12h 分注 200mg/kg IV q4~6h 分注	氯霉素(见上)		75~100mg/kg IV q6h 分注
产单核细胞李斯特菌	氨苄西林[‖] 或 青霉素 G[‖]	12g IV q4h 分注 2400 万 U IV q4h 分注	200~400mg/kg IV q4h 分注 30 万 U/kg IV q4h 分注	TMP-SMZ	10~20mg/kg IV[††] q6~8h 分注	10~20mg/kg IV q6h 分注

[*] 肝肾功能正常病人的剂量(24 小时剂量)。

[†] 极量每日 4 g。

[‡] 应监测血清高峰及低谷浓度;如收效欠佳,可能尚须监测 CSF 浓度,如低,可暂时增加日量(成人 0.5~1.0 g),或像治疗抗氨苄西林金黄色葡萄球菌脑膜炎一样(见正文),再以万古霉素辅助治疗。

[§] 可能伴有惊厥,但远少于亚胺培南。

[‖] 考虑加用庆大霉素 IV。

[¶] 应考虑加用利福平。

[**] 头孢曲松或头孢噻肟。

[††] 剂量系指合剂中 TMP 而言。

仿 Swartz MN. Acute bacterial meningitis. In Gorbach SL, et al (eds). Infection Diseases. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998.

菌性脑膜炎的动物模型显示:抗生素在 CSF 中的浓度,看来至少要为最低杀菌浓度的 10~20 倍,才能收到最佳效果,而有几种抗生素(第 1、2 代头孢菌素,克林霉素)不能达到 CSF 有效浓度,不宜选用。

细菌性脑膜炎治疗各论

肺炎球菌性脑膜炎

成人肺炎球菌脑膜炎的首选治疗是青霉素(表312-2)。对青霉素过敏病人,可改用氯霉素(见后)。但在分离到的某些肺炎球菌中,已有青霉素耐药问题发生。这种耐药性是青霉素结合蛋白基因连续发生的染色体逐步突变造成的,而不是产生β-内酰胺酶。对青霉素耐药的菌株,有中度耐药(最低抑制浓度〈MIC〉0.1~1.0 μg/mL)也有高度耐药(MIC>1.0 μg/mL)。抗青霉素肺炎球菌株世界各地皆有发现:西班牙一些地区检出率44%,南非一些地区为45%,匈牙利几达60%。美国临床分离到的菌株,总体青霉素耐药率为20%~25%,有些地区高,如田纳西、佐治亚、马里兰和加利福尼亚州,其他州较低。1995年美国一份细菌性脑膜炎的研究指出:分离到的肺炎球菌株中,35%对青霉素耐药(21%中度耐药,14%高度耐药)。因此肺炎球菌脑膜炎初期治疗方案的拟定,必须郑重考虑当地肺炎球菌青霉素药敏的最新态势。

从CSF、血液及无菌体液分离到的肺炎球菌,都应作抗菌药的敏感试验(表312-2)。近来出现的肺炎球菌对第三代头孢菌素耐药的情况(美国由脑膜炎病人分离到的菌株MIC>2 μg/mL的达9%),也是令人忧虑的。如头孢噻肟(cefotaxime)或头孢曲松(ceftriaxone)的MIC(<1.0 μg/mL)显示敏感,二者皆为首选药物。如分离菌株对青霉素高度耐药,对头孢噻肟及头孢曲松耐药性亦达1.0 μg/mL,即应另行治疗,如万古霉素并加(或不加)利福平静脉注射。如患者为肺炎球菌肺炎,来自高耐药区,则在等待药敏回报期间,初步治疗可用头孢噻肟(或头孢曲松)加万古霉素静脉注射。如初期治疗除万古霉素外还佐以地塞米松(dexamethasone)(见后文),则需注意同时应用的皮质激素,可使CSF中万古霉素浓度减低。

虽然美国分离到的肺炎球菌,还很少对氯霉素耐药,但从南非脑膜炎患儿中分离到的抗青霉素菌株,氯霉素杀菌作用亦差。这种对氯霉素相对耐药的菌株,在一般实验室测试中可能未予关注,但如作最低杀菌浓度测定,就能发现。因此青霉素高度过敏的病人,肺炎球菌脑膜炎初期治疗应以万古霉素代替氯霉素。

β-内酰胺抗生素美罗培南(meropenem)治疗肺炎球菌、脑膜炎球菌和流感杆菌所致脑膜炎的研究,主要是在儿童中进行的(但也包括成人),发现疗效与头孢噻肟相当。广谱第4代头孢菌素头孢吡肟(cefepime),对肺炎球菌、脑膜炎球菌和流感杆菌疗效与头孢曲松及头孢噻肟相当,对CSF的透入性也不相上下,对肠球菌和铜绿假单胞菌作用则犹胜之,但对这些细菌所致脑膜炎疗效如何,尚未肯定。

脑膜炎球菌性脑膜炎

青霉素G或氨苄西林静脉注射,用于治疗对青霉素敏感的肺炎球菌性肺炎时所用剂量,亦可用于脑膜炎球菌性肺炎的治疗。近来西班牙(约50%菌株)、南非、加拿大有时分离到对青霉素耐药的脑膜炎球菌,美国亦偶见。这些菌株大多只是对青霉素中度耐药(MIC 0.1~1.0 μg/mL),但也有个别菌株因产生β-内酰胺酶而高度耐药。后面这种情况需改用第3代头孢菌素,不过青霉素或氨苄西林的“脑膜炎剂量”所达CSF水平,治疗对青霉素中度耐药的某些脑膜炎球菌感染,已足能收效。

流感杆菌脑膜炎

现在美国分离到的b型流感杆菌,30%~35%皆产β-内酰胺酶,对氨苄西林耐药,故初治时首选头孢噻肟(表312-2)。氯霉素与氨苄西林联合治疗,也是可接受的备选疗法。如分离株证实对氨苄西林敏感,氯霉素即可停用。虽然西班牙一些地区,对氯霉素耐药菌株已达50%以上,但美国还不到1%。第2代头孢菌素头孢呋辛(cefuroxime),近10年来应用甚广,但第3代头孢菌素更为可取,因为有报告指出:头孢呋辛治疗下,CSF阴转慢,而感觉神经性耳聋发生较多。

葡萄球菌性脑膜炎

金黄色葡萄球菌氨苄西林敏感菌株所致成人脑膜炎的治疗,见表312-3。对青霉素过敏病人,备用药物首选万古霉素。由于万古霉素进入CSF有限,如单以本品肌肉注射48小时后,CSF培养仍为阳性,而又能对CSF中药物水平进行监测,有时再以无防腐剂的万古霉素鞘内(或脑室内)注射,以利治疗。抗甲氧西林金黄色葡萄球菌株所致成人脑膜炎,治疗首选万古霉素静脉注射,必要时佐以万古霉素鞘内注射。

表 312-3

成人院内感染的细菌性脑膜炎(病原已知)的治疗

细菌	首选疗法(24 小时剂量)*	备用疗法(24 小时剂量)
金黄色葡萄球菌		
甲氧西林敏感	萘夫西林 10~20 g IV q4h 分注;困难病例可加用利福平 600 mg qd IV 或 PO	万古霉素 2 g IV q8~12h† 分注
甲氧西林耐药	万古霉素 2 g IV q8~12h 分注;困难病例可加用利福平(见上)	
肠杆菌科(敏感)	头孢噻肟 12 g IV q4h 分注 或 头孢他啶 6 g IV q8h 分注 或 氨基糖苷(如庆大霉素 5 mg/kg IV q8h 分注)‡	美罗培南 6 g IV q8h 分注 加 氨基糖苷 IV
铜绿假单胞菌	头孢他啶 6 g IV q6~8h 分注 加 妥布霉素 5 mg/kg q8h 分注	美罗培南 6 g IV q8h 分注 加 妥布霉素 5 mg/kg IV q8h 分注‡

*皆指肾功能正常的成人剂量。

†应监测高峰和低谷浓度;如收效欠佳,测得的浓度甚低,可将日量暂时增加 0.5~1.0 g,或加用万古霉素鞘内注射辅助治疗。

‡如初治无效,可考虑以无防腐剂的庆大霉素 3~5 mg q24h 鞘内注射治疗数日。

严重或顽固性病例,可能需再加另一药物(利福平或庆大霉素)系统治疗。

革兰阴性杆菌性脑膜炎

头孢噻肟用于已知敏感的革兰阴性杆菌(如大肠杆菌、克雷伯菌、变形杆菌等)所致脑膜炎(表 312-3),但不宜用于对本品敏感性较差的细菌(如铜绿假单胞菌、不动杆菌等)。成人革兰阴性杆菌脑膜炎(只凭 CSF 涂片革兰染色)的初步治疗见表 312-3。待病原正式鉴定并作药敏测试后,可能尚需再作调整。如为铜绿假单胞菌,可用具抗假单胞菌作用的第 3 代头孢菌素(表 312-3)。

病原不详的细菌性脑膜炎

如不能由 CSF 革兰染色涂片鉴定病原菌,只能根据现有临床线索对脑膜炎进行经验治疗。**新生儿**期间脑膜炎可能病原涉及甚广,包括革兰阳性(B 族链球菌、李斯特菌)和革兰阴性(大肠杆菌、克雷伯菌、流感杆菌)等细菌,故需静脉注射联合治疗,如氨苄西林 + 庆大霉素(阿米卡星)、氨苄西林 + 头孢噻肟(多数儿科传染病专家赏用此组),待培养结果回报后再为调整。**儿童**治疗是针对 3 种最常见病原菌:流感杆菌,肺炎球菌,脑膜炎球菌。由于抗青霉素和抗头孢菌素肺炎球菌在一些地区已甚流行,初治需在头孢曲松或头孢噻肟之外,加用数剂万古霉素(应待

表 312-4

成人社区获得性化脓性脑膜炎(病原未知)的初期治疗

年龄	可能病原	优选药物	备选药物
有免疫活力宿主			
1 月~18 岁	肺炎球菌,脑膜炎球菌,流感杆菌	头孢噻肟或头孢曲松 + 万古霉素	氨苄西林 + 氯霉素或美罗培南
18~50 岁	肺炎球菌,脑膜炎球菌	头孢噻肟或头孢曲松 + 万古霉素	美罗培南
>50 岁	肺炎球菌,脑膜炎球菌,产单核细胞李斯特菌	头孢噻肟或头孢曲松 + 氨苄西林 + 万古霉素	头孢噻肟 + TMP-SMZ + 万古霉素
细胞免疫障碍	产单核细胞李斯特菌,革兰阴性杆菌	氨苄西林 + 头孢他啶 + 万古霉素	TMP-SMZ + 美罗培南或氯霉素
脑脊液渗漏,颅底骨折	肺炎球菌,脑膜炎球菌,流感杆菌,各种链球菌	头孢噻肟 + 万古霉素	万古霉素 + 氯霉素或美罗培南

培养结果回报)。成人则以氨苄西林加万古霉素和一第三代头孢菌素(头孢噻肟或头孢他啶)治疗(表312-4)。这是由于考虑到产单核细胞李斯特菌(对氨苄西林敏感而对第3代头孢菌素则否)在老人和前述高危群体中脑膜炎的作用,以及青霉素中度耐药的肺炎球菌感染的出现,还有院内感染脑膜炎及免疫功能障碍病人的脑膜炎中,革兰阴性需氧杆菌出现渐多等情况。对青霉素过敏者,改用MTP-SMZ治疗李斯特菌脑膜炎是稳妥的。特殊情况下如院内脑膜炎时,涉及的病原更为耐药,如抗甲氧西林金黄色葡萄球菌,凝固酶阴性葡萄球菌,铜绿假单胞菌等,初治需用万古霉素加头孢吡肟。

治疗持续时间

CSF检查频度当视临床经过而异,但如未收到满意效果,或病原微生物为耐药性较强的革兰阴性杆菌,或为对青霉素(或头孢菌素)高度耐药的肺炎球菌,则24~48小时即需复查。

社区获得性的常见类型细菌性脑膜炎,治疗结束时无需常规检查CSF。适当抗菌治疗下,循环和CSF中脑膜炎球菌很快消失,但抗菌治疗须持续清热4~7日。如收效良好,随访性腰穿亦无必要。流感杆菌脑膜炎应治疗10日(清热后至少7日)。经过治疗临床迅速收效的脑膜炎病人,可不作随访性CSF检查。肺炎球菌性脑膜炎病人,抗菌治疗应持续10~14日,并作随访性CSF检查。同时伴有脑旁感染者,应治疗14~21日。革兰阴性杆菌脑膜炎的抗菌药注射疗法,疗程需长,一般最少3周(特别是对近期神经外科手术的病人),以防复发。治疗期间和治疗结束时都应复查CSF,以确定是否取得细菌学治愈。

其他治疗问题

个别急性细菌性脑膜炎病人,发生明显脑肿胀(CSF压力>450 mmH_2O),腰穿后可能发生颞叶或小脑疝。为减少这种并发症,如发现脑压高至此度,只能取少量CSF送检(就用测压管中CSF),同时静脉输注20%甘露醇溶液0.25~0.5 g/kg(20~30分钟注入),监测CSF压力(如有可能)降至较低水平后,再撤出腰穿针头。此后如需继续控制颅内压增高,可用甘露醇或地塞米松(10 mg静注,继以4 mg 6小时1次),或二者并用。治疗成人化脓性脑膜炎,脑肿胀可能是目前唯一已明确需以皮质激素辅助治疗的指征。

木僵病人及呼吸衰竭、颅内压明显增高的病人,可用呼吸机,使动脉PCO_2减至25~32 mmHg。且使病人头部指高30°~40°。颅内压增高病人插管刺激要小,因为刺激气管可使压力增高更甚。有些措施可能有助于这种情况下的插管,如应用琥珀胆碱(succinylcholine)、全麻或麻醉剂(血流动力学情况不稳定)。以后与气道反射亢进有关的颅内压短暂增高,可在剧烈抽吸前,先在气管注人利多卡因,当可减轻。颅内压持续显著而波动性增高者,可能需对颅内压进行持续监测。

初期如有血容量不足及低血压,应输液矫治,以防脑血流明显减少。脑膜炎病人有时伴有抗利尿激素分泌失调,可在此后24~48小时中出现,而使脑肿胀更甚,此时应限制液量(成人1200~1500 mL,或每日酌情调整)。一份对儿童脑膜炎所作的研究提示:常规限制液量,不能改善后果;而由此可能造成的细胞外液减少,则可使治疗结局更为不利。

4项在儿童中进行的前瞻性试验,研究细菌性脑膜炎期间常规应用地塞米松,能否使炎症反应造成的CSF病理生理影响减轻。地塞米松皆为静脉注射,0.15 mg/kg 6小时1次,或0.4 mg/kg 12小时1次共2日,抗生素(第三代头孢菌素)治疗时或此前10~20分钟给予。结果发现:皮质激素的应用对死亡率虽无影响,但可使神经系统后遗症(主要是双侧性感觉神经性耳聋)的发生减少。合并胃肠出血(常为隐性出血)虽不多见,仍须注意。根据这些研究,到1992年,大多数接受调查的儿科传染病中心对2月龄以上儿童细菌性脑膜炎,都已应用地塞米松。进入研究的儿童,大多是流感杆菌脑膜炎,也是当时最常见的一型,因此研究结果主要也是反映地塞米松对此型脑膜炎的作用。现在由于蛋白结合疫苗的应用,流感杆菌脑膜炎的发生率锐减,地塞米松对儿童肺炎和脑膜炎球菌脑膜炎的神经后遗症是否也有减低作用,尚待澄清。对儿童的严重流感杆菌性脑膜炎,似应给予地塞米松,但此举对以肺炎球菌为主要病原的成人脑膜炎病例,是否亦能使其感觉神经性耳聋或神经后遗症的发生率减低,仍未明了。近来一项成人社区获得性细菌性脑膜炎地塞米松辅助疗法的前瞻性随机试验证明●:它可使转归不良病人数减少(由25%减至15%),死亡转归也相应减低(由15%减至7%),

都有统计学意义。地塞米松的良好作用,在脑膜炎球菌性脑膜炎病人中最为显著,但对神经系统后患如耳聋等,无明显减低作用。需要注意的是,这份研究是荷兰完成的,初治抗生素是阿莫西林,当时抗青霉素肺炎球菌在荷兰还很少。而美国由于青霉素和头孢菌素耐药性都很高,因此初治即需包括万古霉素。成人细菌性脑膜炎虽主张常规应用地塞米松,但把荷兰经验用到美国,也要注意地塞米松可能使脑脊液中万古霉素浓度减低的问题。前已指出,接受杀菌剂治疗的社区获得性脑膜炎成人(或儿童)病例,如颅内压明显增高,应以皮质激素辅助治疗。

急性细菌性脑膜炎病人应在重症监护室(ICU)严密观察、护理,以及时发现惊厥,防止气管吸入。发生惊厥时,应立即缓慢静注地西泮(安定)(diazepam),成人剂量5~10 mg。以后可以苯妥英钠静注继续维持抗惊厥治疗,待病情允许时改为口服。镇静剂不用为宜,以防抑制呼吸和发生气管吸入。

伴有感染灶如乳突炎者,应待脑膜炎完全恢复后,在抗生素持续应用下手术。少数乳突感染(如Bezold 脓肿)情况超急,可能需在抗生素治疗48小时后,急性脑膜炎病情稍显缓解时即予早期引流。

化学预防

亲密接触者(指在同一家室内,常与病人、女友或男友同吃同睡的人),都须立即进行预防,因为约1/3脑膜炎球菌病继发病例是在初期发病2~5日内发生的。医院工作人员中,只有与病人有过密切接触(口对口复苏,初期检查时未作呼吸防护)的人存在特殊风险。预防常以利福平口服:成人(孕妇除外)为600 mg每日2次共2日;儿童为10 mg/kg每日2次共2日。备用方案成人可用环丙沙星(500 mg),氧氟沙星(400 mg)或阿奇霉素(500 mg),皆为1剂口服。还有一种选择,即头孢曲松1剂肌注(成人250 mg,儿童125 mg)。

发达国家由于流感杆菌b多糖蛋白结合疫苗的广泛应用,儿童时期与流感杆菌脑膜炎或侵袭性感染病人的亲密接触,大多已无需另作化学预防。但与先证病例有过亲密家室接触而未经免疫的6岁以下幼儿(如新来移民),仍需预防处置。日托中心儿童如有2例以上侵袭性流感杆菌b病发生,其他未免疫人员皆需预防。儿童建议口服利福平(20 mg/kg)每日1次共4日。

A级论证文献

❶De Gans J, Van de Beek D. Dexamethasone in adnlts with bacterial meningitis. N Engl J Med, 2002, 347: 1546-1556.
地塞米松与成人细菌性脑膜炎。

推荐阅读

Bartt R. *Listeria* and atypical presentations of *Listeria* in the central nervous system. Semin Neurol 2000; 20: 361-373.
有关李斯特菌中枢神经系统感染的综述,包括脑膜炎、菱脑炎和脑脓肿的临床表现及诊断要点。

Baty V, Viel JE, Schuhmacher H, et al. Prospective validation of a diagnosis model as an aid to therapeutic dicision-making in acute meningitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2000, 19: 422-426.
作者等为急性脑膜炎的治疗决策提出的诊断模型,证明综合运用CSF参数,能对细菌和病毒性脑膜炎作出鉴别。

Beek D, Gans J, McIntyre P, et al. Corticosteroids in acute bacterial meningitis. Cochrane Database Syst Rev, 2003, 3: CD004305.
皮质激素对急性细菌性脑膜炎的辅助治疗作用。

Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al. Acute bacterial meningitis in adults: A review of 493 episodes. N Engl J Med, 1993; 328: 21-28.
本文全面分析某城市大型综合医院1962—1968年收治493例次脑膜炎的丰富经验,病例包括社区获得、院内感染和复发性等类,对细菌学、临床、CSF及神经系统改变等方面,皆有充分讨论和评价。

Hasbun R, Abrahams J, Jekel J, Quagliarello VJ. Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. N Engl J Med, 2001, 345: 1727-1733.
作者等研究疑为脑膜炎病人腰穿前CT扫描价值,强烈提示颅内可能有肿物或质块效应者,须作头部CT。

Pfister H-W, Feiden W, Einhaupt K-M. Spectrum of complications during bacterial meningitis in adults. Arch Neurol, 1993, 50:575 – 581.

86 例成人细菌性脑膜炎前瞻性研究，着重分析脑血管损伤的有关特征，认为有助于对这些并发症的认识，特别是在发生时序关系上。

Quagliarello VJ, Scheld WM. Bacterial meningitis: Pathogenesis, pathophysiology, and progress. N Engl J Med, 1992, 327:864 – 872.

有关细菌性脑膜炎发生机制、病理生理和进展的优秀综述，重点讨论细菌组分、细胞因子及其他介质，以及内皮和白细胞黏附素在蛛网膜下腔炎症发生中的作用。

Richardson DC, Louie L, Louie M, et al. Evaluation of a rapid PCR assay for diagnosis of meningococcal meningitis. J Clin Microbiol, 2003, 41:3851 – 3853.

作者等的研究证明快速 PCR 法诊断脑膜炎球菌脑膜炎，敏感性 97%，特异性 99.6%，可在 2 小时内得出结果。

Swartz MN, Dodge PR. Bacterial meningitis—A review of selected aspects. N Engl J Med, 1965, 272:725 – 787.

马州综合医院收治细菌性脑膜炎的分析，在临床表现、神经系统并发症和鉴别诊断等方面，皆有精辟论述。

（王贵才，郭聚甫 译；曾汉英，胡建楠，杨婷 校）

第313章

脑膜炎球菌感染

Michael A. Apicella

脑膜炎球菌感染(meningococcal infections)无论在发达国家还是发展中国家,都是发病和死亡的重大原因,病原是脑膜炎奈瑟菌(*Neisseria meningitidis*)(脑膜炎球菌)。自b型流感杆菌蛋白荚膜多糖结合疫苗在婴儿中应用以来,流感杆菌脑膜炎大为减少,脑膜炎球菌已成为美国儿童细菌性脑膜炎的最常见病原。自1887年脑膜炎球菌首先报道以来,对其感染的处理和预防都已取得长足进步。由于脑膜炎球菌疫苗在感染风险较大的2岁以下幼儿中,作用有限,因此脑膜炎球菌感染仍旧是一个世界性的大问题。系统性脑膜炎球菌感染的破坏性,迫切要求开发出有效预防措施,以全面控制其发生。针对血清群B脑膜炎球菌的有效疫苗,尚未研制完成。因此目前仍需强调临床医师及早发现和正确处理脑膜炎球菌感染的重要性,以改善治疗结局,减少发病率和死亡率。

微生物学和发病机制

脑膜炎球菌是革兰阴性双球菌,属难培养细菌,培养基须含适当增补剂,才能使临床样本中细菌可靠生长。应用选择性培养基如Thayer-Martin培养基,可以从含有不同杂菌的部位如鼻咽等处,分离到脑膜炎球菌。最佳生长条件是温度35~37℃含CO_2 5%的大气。低于32℃及高于41℃时,不能生长。实验室确认此菌,是根据葡萄糖和麦芽糖代谢及酸的产生,此过程不产生气体。

脑膜炎球菌的生存环境很窄,它是严格的人体病原菌,只能从人体黏膜和体液分离到此菌。很多因素影响此菌的移生和感染能力。脑膜炎球菌有一典型革兰阴性细胞壁,内含脂多糖即内毒素,是脑膜炎的主要毒素。脑膜炎球菌表达的菌毛(附着器〈attachment organelles〉)在对鼻咽上皮细胞的黏着上有着重要作用。脑膜炎球菌还能表达多糖荚膜,后者可能是这种细菌最重要的毒力因子。已从感染中鉴定出13种血清型不同的荚膜。脑膜炎荚膜血清型的主要系统,即以这些荚膜的免疫化学差异为基础。98%以上感染都是5种血清群,即A,B,C,W-135,Y。脑膜炎球菌也能培养到无荚膜多糖的菌株,即“无荚膜株”(nonencapsulated strains)。流行期间筛检,常能从鼻咽培养中鉴定到无荚膜脑膜炎球菌,但尚未从系统性脑膜炎球菌病患者体液中分离到这种菌株。除根据荚膜抗原进行血清分型外,还可根据外膜蛋白及脂多糖抗原性的不同分型。这些血清型在感染流行病学分析和开发新疫苗中,都有重要意义。

脑膜炎球菌感染的分子发病机制,已开始有所了解。图313-1A是对黏膜入侵过程的示意图,图313-1B则为与休克状态和弥散性血管内凝血(DIC)的发生有关的因子。脑膜炎球菌发病机制是由鼻咽表面开始的。此处表面的移生,是演化为系统性感染绝对必要的一步。但也有极少例外,即在实验室或临床情况下意外发生的胃肠道外接种。吸入含脑膜炎球菌气溶胶颗粒,即可发生鼻咽感染。鼻咽为一混合性上皮表面,有纤毛、分泌及无纤毛、非分泌等细胞,还有以腺样体和扁桃体形式出现的淋巴组织。这些结构的黏膜表面都覆盖典型上气道上皮。细菌利用黏附因子贴附在气道表面。气道上皮表面还覆盖有一黏液层,细菌须穿越此层才能侵入,但此中详情现仍未获悉。菌毛能促进附着,但尚非附着所必需的。菌毛作用有如远程附着器,可与人类细胞表面的CD46结合。当细菌靠近气道上皮后,外膜表面蛋白如V类蛋白(opa及ope)即在附着中起作用,在界定细胞组织特异性上,可能也有重要作用。脂寡糖(LOP)相变异与黏着过程似亦有关。只有不带荚膜的脑膜炎球菌进入上皮细胞;脑膜炎球菌进入上皮细胞后,荚膜生物合成即停止。

接触上皮细胞后,脑膜炎球菌内细胞骨架结构在

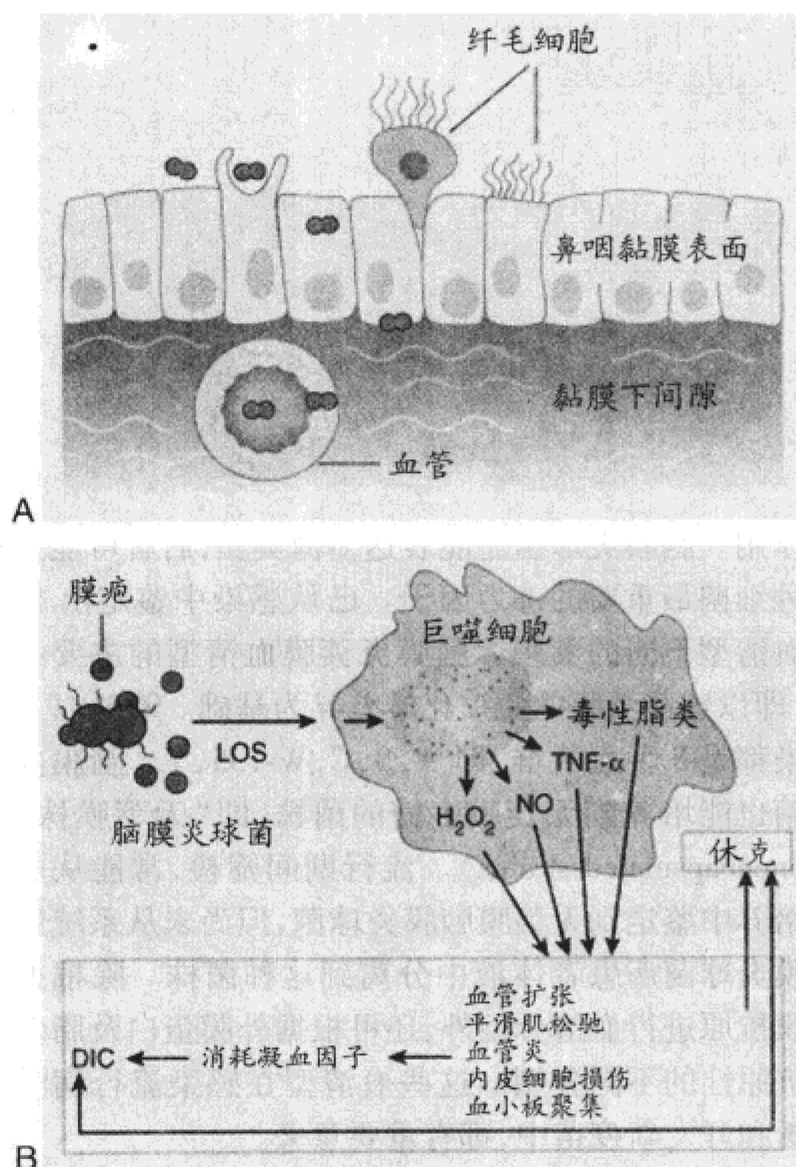


图 313-1 A,脑膜炎球菌入侵鼻咽黏膜示意图。此过程涉及脑膜炎球菌菌毛对非纤毛细胞的附着。鼻咽细胞微绒毛包围细菌的胞吞过程,可能涉及近程附着因子(脑膜炎球菌表面组分)。细菌"借道"转移的无纤毛细胞,似未遭受损害。与此相反,纤毛细胞则死亡而被逐出黏膜表面。这种胞溶作用,据信与脑膜炎球菌脂寡糖、肽聚糖(可能还有其他毒素)有关。在黏膜下间隙中的细菌,再进入毛细血管和小动脉,进而侵入血管系统(以上资料来自 Stephens DS. Gonococcal and meningococcal pathogenesis as defined by human cell, cell culture, and organ culture assays. Clin Microbiol Rev, 1989, 2: S104 – S111.)。B,脑膜炎球菌的快速倍增时间和通过"起疱"大量发放内毒素,使宿主迅速陷于高度脓毒状态及休克境地。内毒素(脂寡糖即 LOS)与巨噬细胞相互作用,释出细胞因子血管活性脂类(前列腺素)和自由基(H_2O_2、O^-、NO)。这些物质损害血管内皮,促使血小板沉积,引起血管炎。血管破坏,出现脑膜炎球菌感染时常见的淤点和淤斑。凝血因子大量消耗,导致弥散性血管内凝血(DIC),为治疗延误的不祥后果。血管内凝血偶可导致肢体大动脉封闭,致须截肢。所有这些血管效应的最严重后果是发生 Watarhouse-Fridrichsen 综合征,为休克和出血素质所致多器官衰竭。(以上资料来自 Brandtzaeg P, Ovstebo R, Kierulf P. Compartmentalization of lipopolysaccharide production correlats with clinical presentation in meningococcal disease. J Infect Dis, 1992, 166: 650 – 652.)

上皮细胞内发生改变。非黏着脑膜炎球菌不能激起重排。脑膜炎球菌在上皮表面附着后,即继以类似受体介导的胞吞过程,而被并入空泡。

脑膜炎球菌能在上皮细胞空泡中生存的内情,现已获悉。2 型奈瑟菌免疫球蛋白 A1(IgA1)蛋白酶分解溶酶体相关膜蛋白 1(lysosome-associated membrane protein 1; LAMP1),而使细菌得以在上皮细胞内生存。人类上皮细胞感染脑膜炎球菌后,LAMP1 加速降解,这是后期内体和溶酶体主要膜内在糖蛋白(major integral membrane glycoprotein)。有些迹象显示 LAMP1 降解与奈瑟菌 IgA1 蛋白酶直接有关。因此 IgA1 蛋白酶分解 LAMP1,有利于致病性奈瑟菌在细胞内生存。脑膜炎球菌在空泡内转移到细胞基底外侧面,释入黏膜下腔,由此进入毛细血管和小动脉。细菌只要进入血管系统,在无特异抗体存在的情况下,荚膜多糖就能起吞噬障壁作用,保护细菌不致被宿主的正常清除机制所清除。

脑膜炎球菌的快速倍增时间和通过"发疱"(blebbing)过程大量发放内毒素,使宿主迅速陷于脓毒性休克状态。脑膜炎球菌性脓毒症时的内毒素和细胞因子水平都已作过测定,发现肿瘤坏死因子-α 和干扰素-γ 水平增高与预后不良有关。内毒素与巨噬细胞相互作用,释出细胞因子(血管活性脂类)和自由基(H_2O_2、O^-、NO)。这些物质损害血管内皮,促使血小板沉积,发生血管炎。血管因此破坏,故脑膜炎球菌感染期间,常有淤点和淤斑出现。由此所致凝血因子大量消耗,发生弥散性血管内凝血,是治疗延误的严重后果。有时血管内凝血致使肢体主要动脉封闭而需截肢。所有这些血管效应,最严重的后果是 Waterhouse-Friderichsen 综合征,为休克和出血素质引起的多器官衰竭。发生脓毒性休克可能有遗传因素作用。研究提示,纤溶酶原活化抑制物基因(plasminogen activator inhibitor gene)改变可能影响脓毒性休克的发生,但与获致脑膜炎球菌病的概率无关。

但脑膜炎球菌何以好侵害中枢神经系统,引起脑膜炎,现仍不详。它们可能是通过蛛网膜粒进入的。在脑脊液中释出的内毒素和肽聚糖,诱发炎症因子,对多形核白细胞(PMN)即有趋化作用。PMN 释出的酶,使炎症更为加剧,导致脑血管通透性增加和脑水肿。

流行病学

脑膜炎球菌能引起流行性感染。目前在美国,脑

膜炎球菌感染仍有地方性流行,每年向疾病控制中心(CDC)上报约2500例,由此推算,大致为每10^5人口中约有1例。病死率约12%。2岁以下儿童发病率约为全民的10倍。有季节性差异,以二、三月发生最多,九月最少。男女之比大致相等。美国目前感染的血清群主要是B,C,Y。

以流行形式出现的脑膜炎球菌病,1807年最初见于日内瓦的医学杂志,比Weichselbaum鉴定病原菌早80年。二次世界大战前,周期性脑膜炎球菌肆虐美国城市。它们主要是由血清群A脑膜炎球菌引起的。随着生活水准的提高,此病在美国的流行已被制止,血清群A所致感染几已绝迹。

但在非洲、亚洲一些地区,南非和前苏联一些国家,大规模流行仍以令人不安的频度出现。这些流行最常见的病原是血清群A脑膜炎球菌,血清群C亦偶见。在撒哈拉以南非洲中部的"脑膜炎区",脑膜炎球菌感染每7~10年流行一次。流行期间发病率高达每1000人中1例,而2岁以下儿童每100人中即有1例。肯尼亚内罗毕不在"脑膜炎区",但是它的一次流行发病率亦达每10 000人口中2.5例。这次流行年龄分布很不寻常,高发率在20~29岁年龄段。病死率约10%。对引起此次流行的细菌所作遗传学研究证明与非洲其他地区流行A族菌株有克隆关系,提示这些流行是由A族脑膜炎球菌的特定烈性克隆引起的。过去10年中,血清群B脑膜炎球菌在西欧发达国家中有过流行。挪威流行时的发病率为10 000人中1例,以十多岁少年发生较多。

脑膜炎球菌流行性蔓延的原因现仍不详。这种细菌被认为是呼吸病原菌,因此最可能的传播途径是气溶胶(aerosol)。现知此病在欠发达国家的高发率,部分是由于贫困和居住拥护、卫生条件差及营养不良。有些因素如群体免疫(herd immunity)和与"流行株"有关的特异性毒力因子,据信与这些情况下感染迅速传播有关。近来对中非和东非流行的研究,通过克隆分析发现流行株起于中亚,约在非洲此次流行之前7年,经印度北部和巴基斯坦至沙特阿拉伯,再由麦加朝圣者带到非洲。当时很多从麦加朝圣回来的美国人,鼻咽中亦有这种流行株移生。

脑膜炎球菌感染素因与前驱性呼吸道感染特别是流感有关。如一项只在乘坐同一校车的学龄儿童中流行的研究发现:在发生这场暴发性流行的前3周,旷课人数比3年来任何时候都多。提示此前有过一次特别严重的呼吸道病流行。5例发生脑膜炎球菌脓毒症的孩子都反映:发生脑膜炎球菌病前有过流感样症状。血清学分析和病例对照研究发现:这些有过呼吸道症状的孩子,有过B/Ann Arbor 1/86流感。这些资料也都提示流感的呼吸道感染能诱发脑膜炎球菌病。

疫苗问世前,流行性感染曾是美国新兵营的一个大问题。整个19世纪,新兵的特殊易感性都反映在对该感染的临床描述上,克里米亚和南北战争中都有这样的记录。自有疫苗推出,1972年所有新兵都接种包含血清群A、C、Y、W-135多糖四价疫苗,流行即未再发生。

病人的亲密接触者,包括家属、大学同宿舍同学、育婴学校同班幼儿等,获得脑膜炎球菌感染的风险增加100~1000倍。应把涉险增加的情况告诉这些人,并进行严密监护,以及时发现准初发病例(co-primary case)(初发病例出现后48小时内发生的病例),并作化学预防(见后文"*治疗*"),防止继发感染病例的发生。美国预防散发性脑膜炎球菌病的主要方法是对感染者亲密接触人员的抗菌药化学预防(antimicrobial chemoprophylaxis)。散发性脑膜炎球菌病人家室接触者的发病率,比一般群体高出500~800倍。亲密接触是指家室成员,日托中心接触,以及一切与病人口腔分泌物有过接触的人(如接吻,对口复苏,气管插管,气管内插管处理等)。研究证明:长期(>8小时)航空旅行时,座位紧靠脑膜炎球菌感染先证病例(index case)的人,带菌和发病风险增加。因此建议对先证病例的邻座乘客也应考虑抗菌药化学预防。病人一般都在医院隔离,但可只限呼吸隔离,进行适当抗生素治疗24小时后,隔离即可结束。

临床综合征

带菌状态

脑膜炎球菌感染有几种不同综合征。20世纪初,由于已能从健康者鼻咽中分离到脑膜炎球菌,由此建立了无症状带菌者的概念。一次世界大战期间发现带菌率增高与新兵中流行开始是呼应的,从而把带菌者与发病联系起来。鼻咽带菌者应认为是活动性感染,因为有些人有咽炎症状,对感染菌的血清学抗体效价也会增高。一切急性系统性脑膜炎球菌感染发生前,据信近期都先有过鼻咽移生。研究证明:带菌状态可以持续很长时间,流行期间,群体中约

5%的人鼻咽部带有脑膜炎球菌。由此分离到的菌株大多是无荚膜的。流行期间,群体中带菌率可能增至30%以上,多数人鼻咽部携带的都是流行株。一般说来,成为带菌者的人皆无症状。有证据表明鼻咽带菌期间,能激发人体免疫系统,因为针对感染株的抗体是随移生而出现的。

研究新兵中的一次流行时发现:引起流行的脑膜炎球菌株对鼻咽移生,如宿主没有针对流行株的抗体,则发生系统性感染的概率是40%,从而证明了鼻咽带菌作为系统感染来源的作用,以及血清抗体对保护机体免于系统性脑膜炎球菌感染的重要性。

脑膜炎和脑膜炎球菌性菌血症

急性系统性感染临床表现为3种不同综合征:脑膜炎,脑膜炎并有脑膜炎球菌性菌血症,脑膜炎球菌性菌血症但无明显脑膜症候。典型情况是:素称健康者突见发热、恶心呕吐、头痛、注意力不能集中、肌痛等症状。病人常告诉医生这是他有生以来最重的病,以至很多人都有濒临死亡的感觉。6月龄以下婴儿罕有感染,因为他(她)们还能从胎盘转移来的母亲抗体得到保护。2岁以下儿童说不出很多症状,因此突然发热、白细胞增多和嗜睡成为重要表现。初期体检除急性病容外,可能无何发现。但由可能与鼻咽带菌有关的前驱性咽炎症状,可能作出链球菌感染的初步诊断,因而给予小剂量青霉素治疗,但这对脑膜炎球菌性脓毒症的出现是无何作用的;另一方面,也可能由于发热、发冷和肌痛而考虑流感。但一般说来,脑膜炎球菌感染病人的病情,比大多数链球菌和病毒感染时重得多。生命体征方面,血压减低,脉率增高。出汗亦常见。注意搜索皮肤淤点(图313-2)。为此患者应完全裸露,检查全身皮肤。体检尚需包括检测脑膜刺激的有关试验、Kernig及Brudzinski征等。必须指出:脑膜炎球菌血症患者不一定有脑膜症候,但约50%~80%就诊时已有淤点。软腭黏膜及睑结膜有无淤点,亦需注意。

感染可以迅速发展。根据病人情况,可能很快陷于危急状态。严重休克和弥散性血管内凝血(DIC)是这些病人最常发生的凶症。部分凝血活酶时间>50秒,或纤维蛋白原浓度>150 μg/dL,都是提示预后不良的可靠指标。很多研究还证实:脑膜炎球菌性脓毒症时,可能发生心肌功能失常。奔马律(gallop rhythms)及充血性心力衰竭合并肺水肿等心衰症候亦非鲜见。在一组大系列病例中,约15%患儿是因心血管症候而进入重症监护病房(ICU)的。死于脑膜炎球菌脓毒症的患者中,约25%有心肌炎证据。法国一组重症脑膜炎球菌脓毒症的研究报告指出心搏量指数(stroke volume indices)减低(29 mL/m^2),心动过速(>135次/分),提示心肌所受抑制比一般在革兰阴性脓毒症时所见情况更重。血清群C脑膜炎球菌感染时,治疗期间可能发生心包炎和心包压塞,除非发现后已予处理。发生血管内凝血(DIC)时,静脉注射处和动脉穿刺处皆可发生持续出血。

神经系统并发症如脑膜刺激症候、脑病状态及昏迷。惊厥亦有,但不像其他型细菌性脑膜炎时常见。中枢神经系统脑膜炎球菌感染的幸存者,后遗症极少,但颅内出血所致脑血管意外,可致轻瘫。从脑膜炎球菌感染恢复的病人,还有发生垂体后叶功能不全的报道。

预后不一,视病人情况、医生技术水平和诊疗到位情况以及医疗机构性质而异。在地方性流行期间,三级医院里的死亡率有低至8%的报道。但单由脑膜炎球菌血症,即可使死亡率增高(约至20%)。二次世界大战期间,磺胺药的应用,脑膜炎球菌病的死亡率曾低至2%。很多病人都住院,并在症状发生后尽快给予治疗。近来挪威和非洲的研究也证明早期治疗可使死亡率大为减少。

实验室诊断

实验室诊断需由血培养或脑脊液中分离到脑膜炎球菌。未治患者血培养阳性率60%~80%,脑脊液(CSF)培养阳性率约50%~70%。CSF革兰涂片染色有赖于检查者的技艺,但此举可以迅速作出诊断。CSF革兰染色作为快速诊断工具,尤适于脑膜炎

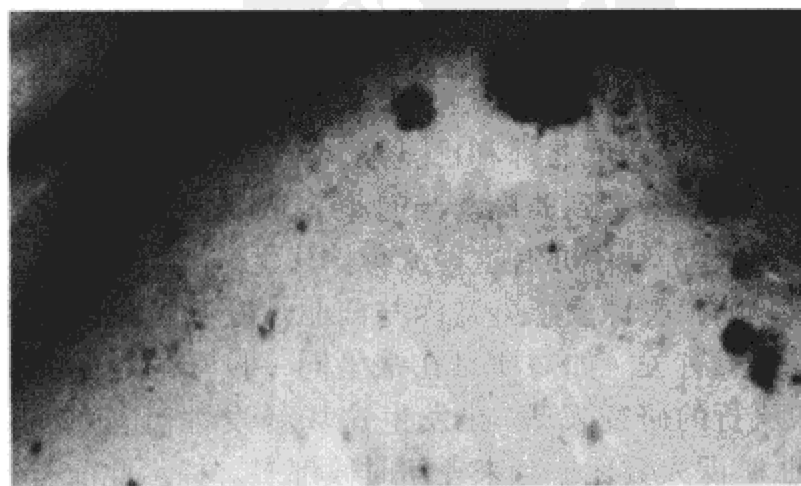


图313-2 晚期脑膜炎球菌性菌血症病人肩、胸和上肢多发性淤点与淤斑。

球菌性脑膜炎时。约半数病例可望获得阳性结果。但无脑膜炎球菌血症病人如无明显脑膜炎,CSF革兰染色镜检的阳性率不到25%。研究还提示:无脑膜炎临床征象的脑膜炎球菌性脓毒症病人,出血性皮肤损害针吸或钻取活检(punch biopsy)取样革兰染色检查,可以迅速作出诊断。这份研究中,这样的皮肤损害经此检查约70%皆为阳性。钻取活检取样的染色结果,不受抗生素影响,因为抗生素治疗后长达45小时,革兰染色仍可获得阳性结果。抗生素治疗后13小时所取活检或抽吸样本,仍可由培养作出诊断。检查CSF中脑膜炎球菌荚膜多糖,也能用于快速诊断。此试验对血清群A、C最为敏感,而对血清群B多糖的敏感性则大为逊色。临床无明显脑膜炎症候的脑膜炎球菌血症患者,脓毒症虽甚深重,抗原检测仍可阴性。聚合酶链反应(PCR)快速诊断CSF感染的作用,亦已得到证明,据英国一次脑膜炎球菌性脑膜炎暴发性流行中所作研究,即使住院前用过抗生素治疗的病例,也能由PCR作出诊断。

治疗

1933年磺胺药问世改变了脑膜炎球菌感染的治疗面貌。抗生素问世前,几乎所有病人皆病况危重、并发症频仍以至死亡。早期正确使用抗生素,是治疗成功的关键。基层医生只要郑重考虑系统性脑膜炎球菌感染的诊断,就应在30分钟内,尽快进行治疗。患者应作急症处理。处理要有条不紊地进行,记录要齐全。即送血培养,安置静脉输注管道,青霉素以15分钟时间输注(对青霉素过敏病人可用氯霉素)(表313-1)。没有证据表明应用抗生素后可能发生的内毒素释出,有何不良影响,因此不应成为推迟治疗的理由。也不应因等待腰穿而推迟应用抗生素。只要在抗生素治疗后45分钟内腰穿取样,CSF培养阳性率减低就很有限,对CSF细胞学检查及葡萄糖量减低也不会有何影响。英国还有两项研究指出:因疑为脑膜炎球菌感染住院前已用过大剂量青霉素的病人,可使发病率和死亡率大为减低。

表313-1

系统性脑膜炎球菌感染的抗生素治疗

抗生素	剂量
青霉素G	300 000 U/(kg·d) IV,可用至2400万U/d
氨苄西林	150~200 mg/(kg·d) IV,可用至12 g/d
头孢曲松	2 g/d IV
氯霉素	用于对青霉素过敏病人,100 mg/(kg·d) IV,可用至4 g/d

脑膜炎球菌脓毒症病人常有多系统受累。如患者不是在三级医院,病情稳定的病人应考虑转移到有此条件的医疗机构。患者应收入重症监护病房(ICU),进行持续监护,精心调控液体和电解质。由于发热的液体损失和血管通透性增加,需补充液体、电解质和胶体,注意监护血压、尿量和心功能。很多研究证明脑膜炎球菌脓毒症都伴有心衰,因此在脓毒症和休克期间,必须注意心脏情况。可能需对心衰进行治疗。以心脏肌钙蛋白(troponin)释出量作为心肌细胞死亡指数,发现62%儿童在诊断脑膜炎球菌病24小时后,肌钙蛋白即明显增高。可能还需治疗心衰。维持血压和组织灌注,可能须用血管活性药物如多巴胺(dopamine)。

因常有弥散性血管内凝血(DIC),尚需注意监测凝血有关参数,如血小板、纤维蛋白及其分解产物。矫治这方面的问题,是挽救病人生命、减少发病率的关键,为此可能需听取精通出血性疾病的专家意见。研究资料还提示:应用新鲜冷冻血浆,对系统性脑膜炎球菌感染病人的结局可能产生负面影响。因此启动这类制品时,需郑重考虑。研究还提示:交换输血(exchange transfusion)可使暴发性脑膜炎球菌脓毒症病人的存活率改善。由此获得的良好效益,很可能不是由于对内毒素的清除。脑膜炎球菌脓毒症病人应用以重组技术产生的杀菌/通透性增强蛋白(rPBI)的截短物(truncated version),收到极佳效果。但此物尚在临床试验中,未能普遍施用。暴发性脑膜炎球菌脓毒症的最严重病变之一是皮肤坏死和远端指(趾)及肢体丧失。硬膜外交感阻滞(epidural sympathetic blockade)对保存这类病人的下肢可能有利。皮肤坏死可待病情稳定后以清创、植皮和营养支持的方法处置。

上世纪50年代初,青霉素成为治疗系统性脑膜炎感染的首选药物,此后一直是此症治疗的基石。脑膜炎球菌对多种抗生素敏感,包括第三代头孢菌素和喹诺酮类。氨苄西林疗效与青霉素G相当,如治疗时病原诊断尚未肯定,可用此药。南欧(主要是西班牙和希腊)报告分离到脑膜炎球菌抗青霉素株,由这些细菌造成的流行将造成严重后果。西班牙对青霉素和氨苄西林中度敏感的脑膜炎球菌检出率,已增至约占分离菌株的50%。这些菌株不产生β-内酰胺酶。它们对青霉素耐药,是由于一组内膜酶,青霉素

结合蛋白(PBP)的改变,细胞壁合成即需此物。具体言之,PBP-2 改变使得青霉素和氨苄西林与这些酶的结合亲和性减低。第三代头孢菌素对以此而致耐药的菌株一般仍能收效。但仍须对敏感性进行精心测试,以保无虞,因为有些第三代头孢菌素对这些已经饰变的青霉素结合蛋白,也不能有效结合。研究证明圆盘扩散法(disc diffusion)仍可用于这类菌株的检测,但平板稀释法(plate dilution methods)更为可取。抗磺胺脑膜炎球菌在美国仍很常见,故磺胺药不可用于急性感染的治疗。

补体缺乏与脑膜炎球菌性脓毒症

补体组分缺乏的人,似对脑膜炎球菌感染特别易感。备解素(properdin)缺乏病人,常死于暴发性脑膜炎球菌性脓毒症。应了解这些人的家族中,有没有突发性脓毒性死亡史。这样的家族应多加关注,接种四价脑膜炎球菌疫苗。

后期补体组分缺乏(LCCDs)病人,脑膜炎球菌感染发生年龄较大(平均 17 岁),病情常较好(死亡率约 2%),病原体血清群(Y 及 W135)在一般群体中属次常见类。LCCDs 病人对脑膜炎球菌荚膜多糖疫苗仍能作出正常反应,产生的抗体可用于补体依赖性杀菌试验和调理吞噬试验。这些病人的荚膜抗体水平,比常人下降为快。以上研究提示 LCCDs 病人主要即赖荚膜抗体防护脑膜炎球菌病。故疫苗接种是 LCCDs 病人预防脑膜炎球菌的重要措施(可能需反复接种)。

其他临床综合征

慢性脑膜炎球菌性菌血症

慢性脑膜炎球菌性脓毒症也能发生,它与淋球菌性皮炎-关节炎综合征无异。患者常有疼痛性皮肤损害,一般皆在肢体,并有游走性多关节炎和腱鞘炎。此型脑膜炎球菌性脓毒症如不治疗,可以持续数周。抗生素治疗迅速收效。

呼吸道感染

脑膜炎球菌性肺炎,自 1930 年代以来即有报道。芬兰对社区获得性感染所作的一项研究发现其在肺炎病原体中约占 6%。某部队培训中心还发生过血清群 Y 株所致流行性肺炎。患者有发冷、胸痛和咳嗽。几乎所有病人都有发热和啰音。这些男子的感染常为多叶性(40%),但与此感染有关的脓毒症发生率极低,一般是由气管抽吸作出诊断。无死亡病例,青霉素治疗收效良好。

脑膜炎球菌性心包炎

心包炎一般与血清群 C 脑膜炎球菌感染有关。还有与脑膜炎球菌血症有关,并作为单独综合征报道的。患者可有胸痛和心包压塞症状,但也有相对无症状而由超声探悉的。抗生素治疗,抽吸心包积液,一般皆能收效。已由脑膜炎球菌性脓毒症步入康复的病人,亦可发生心包炎。如在恢复期又见发热,稍事活动即感气促,应想到此症。超声检查可以迅速作出诊断。恢复期病人抗生素治疗仍须继续,心包穿刺抽吸可能亦有必要。但没有迹象显示皮质激素及抗炎药对此有何治疗作用。

脑膜炎球菌性尿道炎

从尿道亦已分离到脑膜炎球菌,并能引起临床尿道炎。有一项研究对同性恋男子所作 5000 次尿道培养,分离到脑膜炎球菌的为0.2%,而淋球菌为4.7%。这些病人中,8 例有显症性尿道炎。这份研究还对异性恋男子作了约 9000 份尿道培养和约 16 000 份宫颈培养,皆为阴性。因此该研究强烈提示:尿道获致脑膜炎菌,与口-生殖器性行为有关。青霉素及四环素对脑膜炎球菌性尿道炎皆有功效。

化学预防

由于发现磺胺药服用 1 日,即可使鼻咽部脑膜炎球菌带菌状态消失数周,因此提出在高流行状态时化学预防继发感染的问题。二战期间,以带菌率作为新兵中的流行预警,公卫军官们在新兵营成功地防止了严重流行的发生。由于 1950 年代磺胺药被滥用于化学预防,使脑膜炎球菌对这些药产生了耐药性,1963

表 313-2

脑膜炎球菌感染的化学和免疫预防法

化学预防

抗生素	剂量
利福平	成人(未孕)600 mg PO q12h 共2日 儿童>1月龄:5 mg/kg PO;<1月龄10 mg/kg PO q12h 共2日
头孢曲松	成人250 mg IM 1剂;15岁以下儿童125 mg IM 1剂
环丙沙星	成人(未孕)500 mg PO 1剂;18岁以下儿童经验有限,如有它药不宜选用

免疫预防

单价A、单价C、二价A-C及四价A、C、Y、W-135疫苗接种一次(用量按厂家说明)。多糖发送量一般为50 μg。脑膜炎球菌病患者家属及密切接触者除抗生素化学预防外,应考虑预防接种(如致病血清群符合疫苗内容)

年美国在越南军事集结时,就在军事基地发生了流行。这些细菌对磺胺药普遍耐药,促使美国军方加强对疫苗预防的研究,开发新的化学预防药物。终在1970年得到有效抗荚膜疫苗,化学预防则可用米诺环素和利福平。先证病例(index case)的亲密接触者以化学预防法清除带菌状态,是防止继发病例的有效方法。

成功预防的思路是以短期抗生素治疗(1~2剂),达到长期(3~4周)消灭鼻咽部脑膜炎球菌的目的。医生们虽然认识到预防是必要的,但却没有意识到特效抗生素必须用于有效治疗。青霉素及其衍生物以及第一、二代头孢菌素,都不是有效预防药,因为它们不能在短程治疗中消灭脑膜炎球菌。利福平和头孢曲松则已证明是有效预防药(表313-2)。此外,喹诺酮衍生物也是有效化学预防药。

预防

20世纪初就已鉴定出免疫性质不同的脑膜炎球菌血清群。因此在有效化学治疗问世前,是以荚膜特异性血清疗法治疗脑膜炎球菌感染。脑膜炎球菌荚膜多糖诱导保护性免疫反应,是脑膜炎球菌疫苗的作用基础。有效四价荚膜多糖疫苗(含A、C、Y、W-135多糖)可用于2岁以上脑膜炎球菌感染的预防。全世界已用此疫苗1亿剂以上,未报道严重副作用。先证病例的亲密接触者,开始化学预防时即应接种四价疫苗。该疫苗在美国部队中亦已有效应用,消除了疫苗所含血清群菌株的流行。此外,鉴于在宿舍居住的大学新生,发生脑膜炎球菌病的风险增加,因此要求他们上课前先以四价脑膜炎球菌疫苗免疫。

此疫苗的主要缺点是对2岁以下婴幼儿无致免疫性,这使它在屡发流行的国家中广泛应用受到一定限制。2岁以下儿童对多糖的免疫反应甚差,此中原委仍未尽悉。近来以S蛋白结合的流感杆菌多糖疫苗为幼儿接种成功,提示此法可能也能用于脑膜炎球菌多糖。脑膜炎球菌血清群C疫苗已在英国获准应用,能使幼儿免疫,产生针对脑膜炎球菌血清群C株的高效价杀菌抗体。预料血清群A,Y,W-135结合疫苗很快也会推出。

没有一种抗原能激起对脑膜炎球菌血清群B感染的免疫保护作用,也是一个问题。血清群B多糖的免疫作用,即使对成人也较差,也许是由于它很像自身抗原。因此血清群B株的疫苗开发,集中在脑脑炎球菌其他荚膜下表面抗原(蛋白,可能也有脂多糖)。这些疫苗是以血清型蛋白抗原为基础的,故须按造成流行的特定菌株血清型应用。近来一种非荚膜血清群B疫苗已在巴西的一次流行中试用,但也只对2岁以上儿童有效。

推荐阅读

Bruce MG, Rosenstein NE, Capperlla JM, et al. Risk factors for meningcoccal disease in college students. JAMA, 2001, 286:688-693.

分析大学生脑膜炎球菌病风险和据此提出的预防接种建议。

Jolly K, Stewart G. Epidemiology and diagnosis of meningitis: Results of a five-year prospective, population-based study. Commun Dis Public Health, 2001, 4:124-129.

英国1994—1998年间血清群C脑膜炎球菌性脑膜炎暴发性流行的前瞻性群体分析。

Kvalsuig AJ, Unsworth DJ. The immunopathogenesis of meningococcal disease. J Clin Pathol, 2003, 56:417-422.

分析脑膜炎球菌病时的免疫发生机制,指出个体差异何以决定对此病的易感性。

Levin M, Quint PA, Goldstein B, et al. Recombinant bactericidal/permeability increasing protein (rBP 121) as adjunctive treatment for children with severe meningococcal sepsis: A randomized trial. rBP 121 Meningococcal

Sepsis Study Group. Lancet 2000;356:954 – 955.
重组杀菌/通透性增强蛋白(rBP 121)协助治疗儿童重型脑膜炎球菌脓毒症,可使死亡率减低(专题组随机试验报告)。

Prevention and control of meningococcal disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2000,49(RR-7):1 – 10.
美国疾控中心(CDC)免疫实施顾问委员会就社区脑膜炎球菌感染的处理提出的建议。

Richardson DC, Louie L, Louie M, et al. Evaluation of a rapid PCR assay for diagnosis of meningococcal meningitis. J Clin Microbiol 2003;41:3851 – 3853.
快速 PCR 法诊断脑膜炎球菌性脑膜炎的敏感性是 97%,特异性 99.6%。

Rosenstein NE, Perkins PA, Stephens DS, et al. Meningococcal disease. M Engl J Med 2001;344:1378 – 1388.
有关脑膜炎球菌的全面评述。

Ruggeberg J, Heath PT: Safety and efficacy of meningococcal group C conjugate vaccines. Expert Opin Drug Saf 2003;2:7 – 19.
作者等对脑膜炎球菌 C 族结合疫苗安全性和功效的研究证明,对各年龄组有效率约 90%,疫苗接种计划使死亡率减低 90% 以上。

Welch SB, Nadel S: Treatment of meningococcal infection. Arch Dis Child 2003;88:608 – 614.
有关脑膜炎球菌感染的治疗综述。

Westendorp RG, Hottenga JJ, Slagboom PE: Variation in plasminogen-activator-inhibitor-1 gene and risk of meningococcal septic shock. Lancet 1999,354:561 – 564.
研究证明:脑膜炎球菌性脓毒综合征的轻重,可能有遗传因素,即与纤溶酶原活化抑制物-1 基因的改变有关。

(王贤才,郭秉甫 译;曾汉英,黎鉴泉,杨婷 校)

第314章

嗜血杆菌感染

Michael S. Simberkoff

定义

英语嗜血杆菌“*Haemophilus*”源出希腊,“*haima*”意为“血液”,“*philus*”意为“喜好”。嗜血杆菌主要感染人类呼吸道、皮肤和黏膜,还可由此入侵而引起菌血症、脑膜炎、会厌炎、心内膜炎、脓毒性关节炎、蜂窝织炎等症。

微生物学

嗜血杆菌是革兰阴性需氧或兼性厌氧的不活动、多形性小杆菌,此属原型流感嗜血杆菌(流感杆菌)(*H. influenzae*)是1893年Pfeiffer从流感病人中首先发现的,很多年里被认为是该病的病原。重要嗜血杆菌生长时的要求,归纳如表314-1。初步分离最好是用富含CO_2的巧克力琼脂基质。

流感嗜血杆菌所致感染

一般考虑和实验室检查特征

流感(嗜血)杆菌是此属最重要的病原菌。可由其移生处发现,如鼻咽和上呼吸道,还可由其致病处检出,如血液、脑脊液(CSF)、痰、胸膜、中耳、女子生殖道和关节等(表314-2)。

流感杆菌有带荚膜(可分型)和无荚膜(未分型)菌株。儿童侵入性感染及儿童和成人急性会厌炎,大多是前者所致,后者引起的呼吸道黏膜感染,包括中耳炎、鼻窦炎、慢性支气管炎加剧和肺炎;结膜炎;女子生殖道感染;以及对成人的侵入性感染。流感杆菌的荚膜有多糖抗原,荚膜血清型已分出6型(a~f)。

影响毒力的因素

流感杆菌荚膜是重要毒力因子,抑制对细菌的调理化、清除和细胞内杀菌作用。b型流感杆菌曾是世界各地婴儿和儿童脑膜炎的最常见病原,荚膜多糖(戊糖)为聚核糖基核醇磷酸(polyribosyl-ribitol phosphate;PRP)。其他血清型为己糖多糖。据信b型流感杆菌比其他血清型毒力更强,因为它一旦构成菌血症,就很难清除。

菌毛(fimbriae)也是重要毒力因子,能促使流感杆菌在黏膜表面的黏着。分型和未分型流感杆菌都有菌毛。流感杆菌的脂寡糖(lipo-oligosaccharide;LOS)也与毒力有关,因为流感杆菌得以在鼻咽黏膜表面存活,并由此构成侵袭性病变(入侵血流),LOS似都有重要作用。

外膜蛋白(outer membrane proteins;OMP)在流感杆菌病中,也起毒力因子作用。现已鉴定到的流感杆菌OMP至少15种。其中有一种(P2,39~40 kD)起

表314-1

嗜血杆菌的生长需要和溶血特性

菌种	X	V	CO_2	溶血
流感嗜血杆菌	+	+	−	−
流感嗜血杆菌埃及生物群	+	+	−	−
副流感嗜血杆菌	−	+	−	−
嗜沫嗜血杆菌	+*	−	+	−
副嗜沫嗜血杆菌	−	+	+	−
溶血嗜血杆菌	+	+	−	+
副溶血嗜血杆菌	−	+	−	+
杜氏嗜血杆菌	+	−	−	+†

*初步分离须有正铁血红素。

†迟发溶血见于11%~89%菌株。

表 314-2

流感(嗜血)杆菌移生和感染部位

菌种	正常菌丛	相关疾病
流感杆菌	鼻咽 上呼吸道	脑膜炎 会厌炎 鼻窦炎 中耳炎 肺炎 蜂窝织炎 关节炎 骨髓炎 产科感染 心内膜炎
流感杆菌埃及生物群	无	化脓性结膜炎 巴西紫癜热

孔蛋白(porin)作用,其他则与铁结合有关,而从人类宿主体内获取铁,是流感杆菌增殖所必需的。

宿主防御

抗体作为宿主防御流感杆菌的重要工具,已认识好几十年。1933 年 Fothergill 和 Wright 的经典性研究就已证明:流感杆菌脑膜炎大多是在儿童从母亲被动获得的抗体消失、对该菌主动体液免疫开始发生的年龄中罹得的。现已获悉,这些保护性抗体的主要作用是对流感杆菌进行调理以利清除,而不是直接杀死毒性细菌。

补体也是宿主抵御某些流感杆菌病的必要成分。先天性 C2、C3 和因子 1 缺乏的儿童,流感杆菌感染发生率增多。脾功能缺失或已作脾切除的病人,也有发生致死性 b 型流感杆菌感染的风险。

患病率、发生率和流行病学

流感杆菌感染的确切患病率和发生率尚未明了。无论儿童和成人,鼻咽部都常能检出此菌。约 3% ~ 5% 婴儿鼻咽部藏匿有 b 型流感杆菌。70% 以上幼儿鼻咽培养都能检出未定型流感杆菌。但有此菌移生的人,发生感染的只是其中一小部分。侵入性流感杆菌病患者家中,未经免疫接触者的感染风险,比年龄相当的一般群体高出 600 倍以上。

1980 年代之前,有效疫苗尚未问世时,b 型流感杆菌是幼儿脑膜炎的最常见病原。疫苗接种已使幼儿中感染发生率急剧下降。据亚特兰大群体调查,1 年中侵袭性流感杆菌病儿童每 100 000 人中只有 5.6 例,成人每 100 000 人中 1.7 例。这份研究中,与成人侵袭性疾病有关的 47 株细菌,40 株已作过血清分型。其中 20 株(50%)是 b 型流感杆菌,19 株(47.5%)未定型,1 株(2.5%)为 f 型。

感染人类免疫缺陷病毒(HIV)的患者,流感杆菌感染风险增加。20 ~ 49 岁 HIV 感染和艾滋病男子侵袭性流感杆菌感染发生率分别为每 100 000 人中 14.6 和 79.2 例。感染的菌株大多是非定型流感杆菌株。另一项研究中,15 例成人菌血症性 b 型流感杆菌感染中,10 例有 HIV 感染风险,7 例已确诊艾滋病。

还有些因素,也能使流感杆菌的感染风险增高,它们是:球蛋白缺乏,脑脊液(CSF)渗漏,头部外伤,酒精中毒,镰状细胞病,脾切除,癌症,妊娠,慢性阻塞性肺病(COPD)等,还有种族影响:爱斯基摩(Eskimo)、那伐鹤(Navajo)和阿帕切(Apache)儿童的 b 型流感杆菌感染率,都比当地非土著人高。此外,日托站托儿人数多、居住拥挤、同胞手足多、有过住院经历、曾患中耳炎等,都可使幼儿发生 b 型流感杆菌病的风险增加,而母乳喂养则可使风险减低。

发病机制

流感杆菌在人际中传播。细菌对人移生,决定于上述毒力因子。流感杆菌越过损伤的上皮细胞,即可侵入血流。荚膜菌特别是 b 型流感杆菌,尤能抗拒宿主的清除。

对中枢神经系统(CNS),主要是经脉络丛入侵的。流感杆菌及其 LOS 先在蛛网膜下腔激起炎症反应,为典型化脓性脑膜炎。如未同时应用皮质激素,则应用抗生素后,可因细菌释出 LOS 而使炎症暂时加剧。

临床表现

脑膜炎

流感杆菌脑膜炎一般见于 5 岁以下儿童和有头部外伤或 CSF 逸漏的成人。b 型流感杆菌占绝大多数。复习 27 年间成人 493 次急性细菌性脑膜炎发作中,19 例(4%)为流感杆菌所致。

流感杆菌脑膜炎临床上与其他类型急性细菌性脑膜炎无异。患者 CSF 白细胞计数大多在 $1000/mm^3$ 以

上,葡萄糖量减少。未治患者 CSF 革兰染色约 60% ~70%能发现多形性阴性杆菌。但有些病例可因两极着色而误作肺炎球菌性脑膜炎。因此革兰染色诊断流感杆菌性脑膜炎,敏感性和特异性都不高。

从 CSF 检查 PRP 能对 b 型脑膜炎球菌迅速作出可靠诊断。即使在抽取 CSF 前已用过抗生素,多数病例仍能由此确诊。其他血清型也能对成人引起脑膜炎(f 型最常见)。因此 CSF 中 b 型抗原的血清学检查,还不能排除所有流感杆菌脑膜炎。

会厌炎

b 型流感杆菌是儿童和成人急性会厌炎(acute epiglottitis)的最常见病原。在儿童中,这是一种可以危及生命的感染,一般见于 5 岁以下幼儿,症状有发热、流涎、咽下困难、呼吸窘迫或喘鸣等,可在数小时内出现。成人可有发热、咽痛、咽下困难和疼痛。颈淋巴结肿大和压痛则可见于各年龄组病人。喉镜检查可见会厌肿胀,呈樱桃红色。但这项检查实应回避,如需检查也只能由专家进行,因可能引起急性气道梗阻,而需紧急切开气管。因此诊断急性会厌炎,以摄取颈侧位 X 线片核实较为安全。此时患者需保持直位,以防气道受压更甚。病原一般由血培养确定。咽及其他黏膜表面培养意义不大,因为正常寄生菌丛中,即可有流感杆菌。有一份综述指出:虽然由于免疫接种,儿童中此病发生率已有效减低,成人则在增多。

肺炎

无论儿童还是成人肺炎,流感杆菌都是常见病原。院内感染(nosocomial infections)包括呼吸机相关肺炎,亦可由此引起。流感杆菌肺炎的临床征象是发热、咳嗽以及肺大叶实变的体征与 X 线征。流感杆菌性肺炎病人,常有肺旁渗漏及积脓。痰中发现革兰阴性杆菌提示诊断,但单由痰培养分离流感杆菌,尚不足以确定其为病原,因为此菌在呼吸道移生频率甚高。从血液或胸水中分离到流感杆菌,可以确定诊断。

气管支气管炎

气管支气管炎(tracheobronchitis)的特征是发热、咳嗽、脓痰而胸片无提示肺炎的浸润性改变,常见于已知慢性肺病患者。血培养很少阳性。如脓痰镜检显示以革兰阴性多形杆菌为主,感染后流感杆菌抗体效价增高,按流感杆菌感染治疗有效(至少暂时有效),即高度提示诊断。

鼻窦炎

流感杆菌和肺炎球菌是鼻窦穿刺和急性化脓性鼻窦炎手术取样最常分离到的细菌。分离到的流感杆菌大多是未定型的。针对流感杆菌治疗,开始虽能收效,但如窦内梗阻未予解除,收效只是暂时的。但对慢性鼻窦炎,流感杆菌不是重要病原。

中耳炎

流感杆菌是幼儿中耳炎(otitis media)最常见病原。鼓膜穿刺(tympanocentesis)分离到的细菌,约 90%是未定型的,其余 10%病例,大多为 b 型流感杆菌所致。中耳炎可以耳痛或激惹不安出现。可能出现引流。检查常见鼓膜发炎、不透光、膨出或穿孔。鼓膜穿刺所获脓液,革兰染色和培养可以发现病原。b 型流感杆菌性菌血症和脑膜炎时亦可伴有中耳炎。

蜂窝织炎

幼儿中蜂窝织炎(cellulitis),约 5% ~15%是 b 型流感杆菌引起的。感染大多发生在面和颈部。流感杆菌性蜂窝织炎时,皮肤常发蓝或为紫蓝色,而在发热、红斑及压痛等方面,则与其他病因性感染时未必有何不同。诊断须作血培养或以患区组织抽吸物培养。

无原发感染灶的菌血症

儿童和成人都能发生流感杆菌的原发性菌血症。婴儿和儿童可能有隐匿的脑膜炎及会厌炎。为此必须从临床和实验室方面严加追查,以免遗漏危及生命的局灶性感染。有淋巴瘤、白血病及酒精中毒等基础病变的病人,常发生原发性 b 型流感杆菌性菌血症。

妇产科感染

妊娠伴有明显的流感杆菌感染风险。据亚特兰

大研究,47 例成人流感杆菌侵入性感染中,7 例发生在妊娠妇女。未定型流感杆菌也是输卵管－卵巢脓肿和输卵管炎的重要病原。

心包炎

b 型流感杆菌是儿童原发性细菌性心包炎的重要病原。成人很少发生此型感染,但肺炎时伴发心包炎,可能是邻近感染波及所致。

心内膜炎

考虑到流感杆菌侵入性病变的发生频度,由其所致心内膜炎是极为罕见的。大多发生在原有瓣膜性心脏病者。由于细菌在血培养基中生长甚慢,故诊断可能迟延或被遗漏。流感杆菌性心内膜炎病人,发生动脉栓塞的风险很高。

脓毒性关节炎

b 型流感杆菌是幼儿脓毒性关节炎的常见病原,成人罕见。但 b 型流感杆菌性关节炎的临床表现与其他病因性化脓性关节炎无何不同。

治疗

现在认为,严重流感杆菌感染如脑膜炎、会厌炎等,首选治疗为第三代头孢菌素。已确诊或疑为流感杆菌感染时,应以头孢曲松(ceftriaxone)(成人量 1 g 静注,12 小时 1 次)或头孢噻肟(cefotaxime)(成人量 2 g 静注,6 小时 1 次),用药至少应持续到取得充分药敏资料。

1970 年代中期以前,氨苄西林(ampicillin)被认为是一切流感杆菌感染的首选药物。但自 1972 年抗氨苄西林流感杆菌首见报道以来,对本品耐药问题渐见增多。现在 39% 流感杆菌皆对氨苄西林耐药。它们大多都有一种质粒介导的 R 因子酶(TEM-1)即 β-内酰胺酶(β-lactamase),可由实验室迅速检出。但也有少数菌株为青霉素结合蛋白(penicillin-binding prote ins)的改变,即这些蛋白与青霉素及其他 β-内酰胺抗生素结合甚差。结果使得细胞除对氨苄西林耐药外,对某些头孢菌素如头孢克洛(cefaclor)、头孢孟多(cefamandole)、头孢呋辛(cefuroxime)等,亦可发生耐药。因此已确诊或疑为流感杆菌感染的病人,不应以氨苄西林及第二代头孢菌素治疗,除非已由药敏试验证实有效。流感杆菌对氯霉素也能发生耐药性,这是由于一种灭活酶即氯霉素乙酰转移酶作用所致。分离到的流感杆菌中,少数对氨苄西林和氯霉素都有耐药性。

COPD 病人的气管支气管炎和儿童中耳炎常以口服抗生素治疗,因为经常分离到的是流感杆菌。但如感染较重,由于耐药性,氨苄西林和阿莫西林皆不可用,除非已知分离菌株的药敏情况。分离到的流感杆菌,大多对阿莫西林－克拉维酸(amoxicillin-clavulanate)仍敏感,对新大环内酯药物阿奇霉素(azithromycin)和克拉霉素(clarithromycin)亦为敏感。氟喹诺酮类如环丙沙星(ciprofloxacin),氧氟沙星(ofloxacin),左氧氟沙星(levofloxacin),加替沙星(gatifloxacin)对此亦有效验。磺胺增效片(bactrim)多亦有效。已确定对青霉素过敏者,可用红霉素和磺胺异噁唑(SMZ)联合治疗。

预防

b 型流感杆菌疫苗,美国是 1985 年获准应用的,含纯净 PRP 抗原。但在获准应用后,研究发现 PRP 疫苗功效不一。PRP 疫苗引起的 2 型非胸腺依赖性 B 细胞反应,记忆性 B 细胞产生甚少或无,对新生儿和婴儿不能激起反应。

为了解决易感性最高的婴儿和某些儿童免疫反应缺乏问题,已开发出蛋白结合 PRP 疫苗(protein-conjugated PRP vaccines)。有几种现已获准用于婴儿。现在主张 2 岁以上婴儿,皆可应用蛋白结合 PRP 疫苗,但不可用于 6 周以下婴儿。近来研究证明蛋白结合疫苗在不同婴儿群体和社会中皆能收效[❶,❷],接种 3 剂蛋白 PRP 疫苗而确无效验的事例是极为罕见的。

侵入性 b 型流感杆菌感染患者的未经免疫的家庭和日托站接触者,都需预防性应用抗生素。治疗首选利福平。1 月龄以下新生儿为每日 10 mg/kg 共 4 日;较大儿童为 20 mg/kg(极量 600 mg)共 4 日;成人每日 600 mg 共 4 日。

流感杆菌埃及生物群所致感染

(化脓性结膜炎和巴西紫癜热)

流感杆菌埃及生物群(*H. influenzae*, *biogroupae-*

表 314-3

其他嗜血杆菌移生和感染部位

菌种	正常菌丛	相关疾病
副流感嗜血杆菌	口腔和咽部	心内膜炎,脑脓肿,肝脓肿,肺炎,会厌炎,关节炎,骨髓炎
嗜沫嗜血杆菌	口腔	心内膜炎,脑脓肿,牙周脓肿,骨髓炎
副嗜沫嗜血杆菌	口腔和咽部	心内膜炎,脑脓肿,肝脓肿
溶血嗜血杆菌	鼻咽	?
副溶血嗜血杆菌	口腔和咽部	心内膜炎,胆囊积脓,咽炎?
杜氏嗜血杆菌	无	软下疳

gyptius)(Koch-Weeks 杆菌)引起儿童中流行性化脓性结膜炎(epidemic purulent conjunctivitis)。此症常见于热带地区及夏季。感染引起结膜潮红、水肿、黏膜脓性渗出和眼的不同程度不适感。流感杆菌埃及生物群非寻常毒力克隆引起的侵入性感染,称为巴西紫癜热(Brazilian purpuric fever),见于婴儿和10岁以下儿童,病初为结膜炎,数日或数周后出现淤斑和淤点性皮肤损害,循环衰竭,患儿常致夭亡。

其他嗜血杆菌所致感染

副流感嗜血杆菌

副流感嗜血杆菌(*H. parainfluenzae*)也是口腔和咽部正常菌丛的组成(表314-3),是儿童脑膜炎的罕见病原,在成人脑膜炎中更为罕见。另如牙感染和牙脓肿、骨髓炎、肺炎、脓胸、会厌炎、腹膜炎、脓毒性关节炎及败血症等,亦有报道。副流感杆菌也能引起亚急性心内膜炎,常见于青年人。在非吸毒病人中,约1%感染性心内膜炎是嗜血杆菌引起的,副流感杆菌、嗜沫杆菌(*H. aphrophilus*)和副嗜沫杆菌(*H. paraphrophilus*)是最常分离到的病原菌(见后文)。副流感杆菌在心瓣膜上形成大量赘生物。副流感杆菌性心内膜炎时,动脉栓塞常见。分离到的菌株,大多对氨苄西林敏感,但也有些产生β-内酰胺酶。在等待药敏回报期间,应以β-内酰胺抗生素与一β-内酰胺酶抑制剂复方制剂(如氨苄西林-舒巴坦成人3 g静注,6小时1次)与氨苄西林+氨基糖苷或第三代头孢菌素联合治疗。

嗜沫嗜血杆菌

嗜沫(嗜血)杆菌也是口腔正常菌丛的组分(表314-3)。像流感杆菌一样,嗜沫杆菌血培养初步分离时生长亦极缓慢。常产生大量赘生物,故动脉栓塞亦常见。嗜沫杆菌也是脑脓肿、牙周脓肿、脑膜炎、骨髓炎和化脓性肺感染的罕见病原菌。治疗可用氨苄西林或氨苄西林+氨基糖苷。

副嗜沫嗜血杆菌

副嗜沫嗜血杆菌(*H. paraphrophilus*)是口腔和咽部正常菌丛的组分(表314-3)。副嗜沫杆菌也是心内膜炎的罕见病原,约50%病例有动脉栓塞。它还是脑脓肿和肝脓肿的罕见病原。治疗首选氨苄西林。

副溶血嗜血杆菌

副溶血(嗜血)杆菌(*H. parahaemolyticus*)是家畜的重要病原菌,可致猪胸膜肺炎。人类口腔和咽部亦有此菌。人类亚急性心内膜炎和胆囊积脓,偶亦为此菌所致(表314-3)。从咽炎病人的咽部也曾培养到此菌。从动物分离到的副溶血杆菌,对四环素和磺胺药敏感。人类药敏情况尚无充分资料,故尚难对用药提出可靠建议。

杜氏嗜血杆菌

杜氏(嗜血)杆菌(*H. ducreyi*)情况见本书第348章。

A 级论证文献

❶Mulholland K, Hilton S, Adegloba R, et al. Randomized trial of *Haemophilus influenzae* type b tetanus protein conjugate for prevention of pneumonia and meningitis in Gambian infants. Lancet, 349, 1191, 1997.

作者等的研究说明b型流感杆菌破伤风蛋白结合疫苗预防发展中国家婴儿流感杆菌侵入性病变的有效率为95%。

❷Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. N Engl J Med, 1997, 337: 970 – 976.

1995年美国细菌性脑膜炎情况。

推荐阅读

Adams WG, Keaver KA, Cochi SL, et al. Decline of childhood *Haemophilus influenzae* type b (Hib) disease in the Hib vaccine era. JAMA, 1993, 269: 264 – 266.

作者等证明:自b型流感杆菌疫苗——Hib结合疫苗在美国获准应用以来,5岁以下幼儿中该菌感染已减少71% ~82%。

Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for use of the *Haemophilus* b conjugate vaccines and a combined diphtheria, tetanus, pertussis, and *Haemophilus* b vaccine, Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR, 1993, 42 (No RR-13): 1.

美国疾病控制和预防中心(CDC)免疫工作顾问委员会就b型流感嗜血杆菌结合疫苗与白喉、百日咳、破伤风、b型流感嗜血杆菌联合疫苗应用提出的建议,儿童从2岁起开始应用流感嗜血杆菌b型疫苗(6周龄以下婴儿不用),对疫苗的安全性、免疫功效、不良反应、禁忌证和注意事项等,皆有明示。

Darras Joly C, Lortholary O, Mainardi JL, et al. Haemophilus endocarditis: Report of 42 cases in adults and review. Clin Infect Dis, 1997, 24: 1087 – 1094.

报道法国1983—1995年所见42例嗜血杆菌性心内膜炎,并复习文献中报道的另40例,法国42例中,20例(62%)是副流感嗜血杆菌所致,9例(21%)为嗜沫嗜血杆菌,4例(10%)为副嗜沫嗜血杆菌,3例(7%)为流感嗜血杆菌。15例(36%)有动脉栓塞发生。

Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al. Acute bacterial meningitis in adults: A review on 493 episodes. N Engl J Med, 1993; 328: 21 – 28.

总结27年间所见成人急性细菌性脑膜炎493例次发作,由流感杆菌所致者19例次(4%),其中13例是社区获得的感染,6例为神经外科手术后发生的院内流感杆菌性脑膜炎。

Farley MM, Stephens DS, Brachman PS, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* disease in adults. Ann Intern Med, 1992, 116: 806 – 812.

群体研究指出亚特兰大市自1989年12月至1990年5月间,共发生成人侵入性流感杆菌病47例(发生率为每年每100 000人口中1.7例)。

Foxwell A, Cripps A, Dear K. Haemophilus influenzae oral whole cell vaccination for preventing acute exacerbations of chromic bronchitis. Cochrane Database Syst Rev, 2003, 3: CD001958.

几项小规模试验表明:慢性支气管炎病人秋季口服流感嗜血杆菌全细胞疫苗,可使冬季急性发作次数减少,病情减轻。

Sethi S, Eran N, Grant BJ, et al. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med, 2002, 347: 465 – 471.

81例慢性阻塞性肺病患者最常分离到的病原菌是未定型流感嗜血杆菌,分析慢阻肺恶化与新菌株关系。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,张礼清,杨婷 校)

第315章
骨髓炎

Barry D. Brause

定义

骨髓炎(osteomyelitis)是微生物对骨的入侵和感染。感染发生的3条途径,决定骨髓炎的主要类型,病原菌到达骨组织是通过(1)血源性传播;(2)手术和非手术性外伤时的污染(即输入性感染);(3)周邻感染组织的蔓延。

病原

虽然几乎所有微生物都能感染骨,但一般都是细菌,而以葡萄球菌最为突出。血液性和输入性感染中,金黄色葡萄球菌约占60%,从周邻组织传来的骨脓毒症,金黄色葡萄球菌也是主要病原。与留置性人造物如关节植入、骨折固定器材等有关的骨感染,表皮葡萄球菌已成为主要病原体,约占这类病例的30%。另如链球菌、革兰阴性杆菌、厌氧菌、分枝杆菌、真菌等,在不同临床情况下,也能成为病原体(表315-1)。

发生率、患病率和流行病学

血源性骨髓炎的解剖部位与年龄有关(表315-1)。从出生到青春期四肢长骨是最常受累的部位。成人骨髓炎一般发生在脊椎,因为随着发育的成熟,椎骨血管比其他骨组织更为丰厚。复杂骨折70%皆有污染,但由于有效清创(débridement)和围手术期抗生素治疗,只有2%~9%发生感染。有足部溃疡的糖尿病患者,30%~68%将因周邻蔓延而发生骨髓炎,他们为治疗足部感染而需付出的住院天数,也比治疗糖尿病其他并发症所需时间多。

发病机制

儿童时期的血源性骨髓炎,感染始发于长骨骨骺,因为此处血流丰富。成人菌血症向椎体接种,也更易发生在血流丰富的前终板。骨髓炎常累及两个相邻的椎体和椎间盘。感染影响营养进入椎间盘,导致椎间盘坏死,椎间隙变窄,这是最早期骨髓炎的常见征象(图315-1)。可能诱发血源性骨感染的临床情况见表315-1。

输入型骨髓炎时,直接遭受的脓毒性损伤使骨周围保护性组织受到破坏,微生物得以进入骨质。如有金属性固定器材或人造关节,感染风险更为增加。留置异物使在骨中建立感染所需的菌量减少,使病原体得以在无血管物质表面持续存在,常藏匿在宿主或病原体衍生的生物膜内,而与循环中免疫因子和系统性

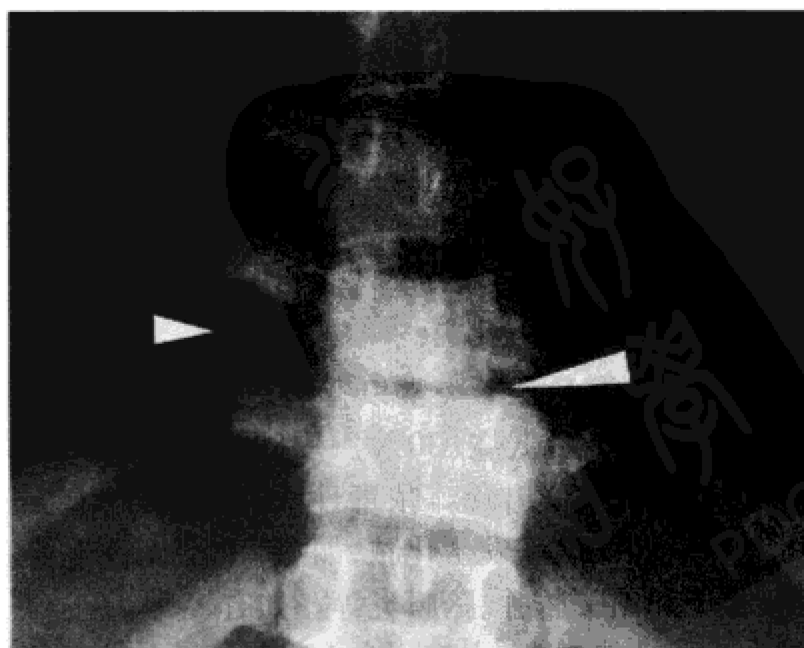


图315-1 椎骨骨髓炎。正位像显示椎间隙变窄(大箭头)和脊旁脓肿(小箭头)。

表 315-1

不同类型骨髓炎时的诱发因素、解剖部位和主要病原

骨髓炎类型	诱发因素	部位	主要病原
血源性			
儿童	无,近期钝性损伤?	长骨	金黄色葡萄球菌,链球菌,嗜血杆菌
	镰状细胞血红蛋白病	多发性	沙门菌,金黄色葡萄球菌
成人	尿路感染或器械操作	椎骨	革兰阴性杆菌,链球菌
	皮肤感染	椎骨	金黄色葡萄球菌,链球菌
	呼吸道感染	椎骨,髋,膝	链球菌,结核杆菌
	静脉吸毒或血管插管	椎骨,骨盆,锁骨	革兰阴性杆菌,葡萄球菌,念珠菌
	获得性免疫缺陷综合征	多处	真菌,分枝杆菌
	心内膜炎	椎骨	金黄色葡萄球菌,链球菌
输入型	骨折	骨折处	金黄色葡萄球菌,表皮葡萄球菌,革兰阴性杆菌
		人造部件	表皮葡萄球菌,金黄色葡萄球菌
周邻蔓延	皮肤溃疡	足,腿	多菌,葡萄球菌,链球菌,革兰阴性杆菌,厌氧菌
	鼻窦炎	颅骨	链球菌,厌氧菌
	牙脓肿	上下颌骨	链球菌,厌氧菌
	人或动物咬伤	手	链球菌,厌氧菌,巴斯德菌
	瘭疽	指	金黄色葡萄球菌
	庭园修整	手	孢子丝菌
	刺伤	足	铜绿假单胞菌,厌氧菌

应用的抗生素分隔开。

感染一旦在骨中立足,将因微生物诱导的局部代谢改变和炎症反应而使坏死更为加剧。随着脓毒性病变的发展,局部发生血栓性静脉炎,水肿和骨内压加重,造成大片骨区缺血性坏死,是为**死骨**(sequestra)(图 315-2)。骨皮质破坏时,可以发生骨膜下脓肿,同时骨膜发炎,周邻软组织中则有新骨形成。

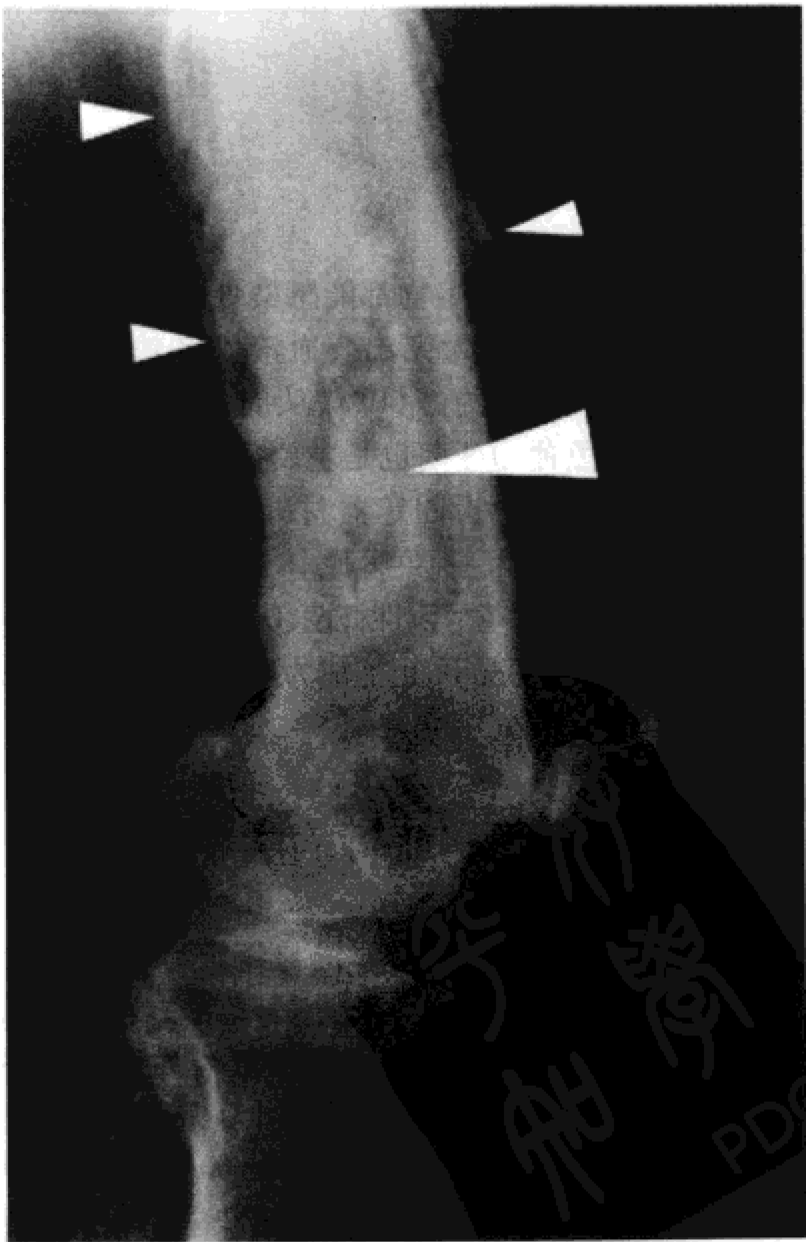


图 315-2 股骨骨髓炎。中心高密度区是死骨(大箭头),外周线样密度为骨膜隆起和骨膜新骨生成(小箭头)。

临床表现

儿童时期血源性骨髓炎的典型表现是发热、发冷和周身不适,这是其他类型骨感染时通常没有的。局限性疼痛是骨髓炎的典型症候,表面可见不同程度的发红、发热及肿胀。感染如靠近关节,肢体活动可能受限,关节可有渗液,但如骨骺软骨完整,一般即为无菌性关节炎。

血源性椎骨骨髓炎常以背痛、脊椎压痛,尿道器械操作或感染后低烧(30%)、皮肤感染(13%)或呼吸道感染(11%)出现。脓毒性病变发展超出脊柱,可在特定感染水平发生化脓,如咽后脓肿、纵隔炎、脓胸、膈下和髂腰脓肿、脑膜炎等。如有轻瘫、感觉缺失或大小便功能失常,应想到令人生畏的并发症硬脊膜外脓肿(spinal epidural abscess),立即进行检查。相

表 315-2

影像技术对"复杂病例"(伴有神经病、上覆软组织感染或原有骨损伤等)的大致敏感性和特异性

影像技术	敏感性(%)	特异性(%)
X线	69	82
锝二磷酸盐骨扫描	77	36
镓扫描	95	38
铟标记白细胞扫描	74	69
磁共振成像	83	75

对无痛性脊椎感染(包括髋、膝等处)应想到结核(表315-1)。

外伤或骨手术后骨髓炎,常伴有持续或复发性发热、手术处疼痛加剧、切口愈合不良,创口持续引流或裂开亦常见。人造关节感染表现为关节疼痛(95%)、发热(43%)及皮窦引流(32%)。

慢性缺血性或神经病因性足部溃疡局部蔓延波及其下骨质,主要见于病史久远的胰岛素依赖性糖尿病和其他血管病,累及跖骨和趾骨近端。特征为局部蜂窝织炎和坏死,疼痛情况则颇不一,因常有感觉神经病存在。皮肤溃疡 >2 cm^2、深度 >3 mm,或骨已暴露,皆常使骨受累。其他可由周邻感染引起骨髓炎的情况,见表315-1。

诊断

诊断包括确定骨受累部位和鉴定感染病原。骨感染须与脓毒性关节炎和滑囊炎、蜂窝织炎及软组织脓肿、骨折、肿瘤以及镰状细胞血红蛋白病和Gaucher病时的骨梗死等鉴别。骨感染的解剖定位主要是靠放射检查。明确感染的解剖部位,主要需赖放射线技术(表315-2)。血源性感染时,放射线像上见到的最早骨改变是骨质稀少或溶骨性损害。脱钙须达30%~50%才能看出,一般需经2~4周。进一步发展,骨膜隆起、增厚、新骨形成,慢性感染时可见死骨和硬化性改变(图315-2)。椎骨骨髓炎最初是出现椎间隙变窄,以后附近终板皮质破坏(图315-1)。相邻感染时骨缺陷最先发生在骨皮质。细小骨改变和死骨可由CT协助诊断。

锝二磷酸盐骨扫描(technetium diphosphonate bone scans),镓枸橼酸盐扫描(gallium-citrate scans)和铟标记白细胞闪烁造影(indium-labeled leukocyte scintigraphy)的敏感性都远在放射线检查之上,症状开始出现时,一般都能发现核素摄取增多(表315-2)。缺点是特异性和空间分辨度不足,故不能作出肯定诊断。邻近组织炎症和变性改变、近期矫正手术、骨折和肿瘤等,皆可引起扫描异常而骨髓炎实未有之。磁共振成像(MRI)能比放射线检查更早发现骨髓炎的骨水肿,但与邻近非骨感染灶所致非特异性反应性骨髓水肿及其他病因性软组织水肿,常难以区分,特异性只有75%,特别是伴有神经病、浅层软组织感染或原有骨损伤的"复杂"病例。但MRI也有助于骨旁软组织脓肿的鉴定(表315-2)。

骨髓炎实际病原应予确定,因为仅凭臆测安排常规假想治疗是远远不足的(表315-1)。儿童时期急性血源性骨髓炎约25%~50%血培养阳性,但其他类型骨感染能由此确定病原者不到10%。骨病伴有脓毒性关节炎或软组织脓肿者,关节穿刺及脓肿抽吸培养可能作出诊断。但开放性创口和皮肤溃疡的表层培养以及皮肤窦道培养,不能反映骨感染的真实病原。皮肤深部慢性溃疡并由此蔓延至骨时,溃疡基底搔刮培养,约75%与骨感染符合。如皮表无溃疡,别无良策作出微生物学诊断,可作骨抽吸活检培养,约70%~93%可望由此获得阳性结果(经皮穿刺或手术清创取材)。常规细菌培养阴性时,应考虑分枝杆菌、真菌及厌氧菌培养。

治疗

急性骨髓炎通过适当抗生素治疗和必要时手术清创,是可以治愈的。一般皆由胃肠道外注射,但如病原体相当敏感,胃肠吸收功能亦佳,口服治疗亦可收效。根治骨感染所需治疗的确切强度和疗程尚未明了。血清低谷杀菌效价能达1:2的抗生素,治愈率高。治疗需持续4~6周。脓肿引流、清除坏死组织和异物,皆需手术,以利创口愈合。

预后

急性骨髓炎治疗不足,可使感染复发,并发展为慢性骨髓炎,因此急性感染需予切实治疗。慢性骨髓炎由于骨内血管缺失性宏观和微观灶区的存在,如不彻底清除(有时须予截肢),是难以治愈的。清创切

除已被鉴定的死骨，继以长期抗生素注射和口服治疗，可使慢性复发性感染急性发作得到成功控制。极少情况下，可能并发病理骨折、窦道皮肤开口处鳞状细胞癌、继发性淀粉样变性等罕见并发症。

推荐阅读

Frykberg RG. Diabetic foot ulcers: Current concepts. J Foot Ankle Surg, 1998, 37: 440 - 446.
糖尿病性足部溃疡的当前认识，有关病因、检查和预防的全面评述，溃疡如不愈合，可能发展为令人困扰的骨髓炎。

Mader JR, Wang J, Calhoun JH. Antibiotic therapy for musculoskeletal infections. Instr Course Lec, 2002, 51: 539 - 551.
脓毒性关节炎和骨髓炎的抗生素治疗评述，包括抗生素选择和合理疗程。

Mclienry MC, Easley KA, Locker GA. Vertebral osteomylitis: Long-term outcome for 253 patients from 7 Cleveland-area hospital. Clin Infect Dis, 2002, 34: 1342 - 1350.
分析克利夫兰7家医院收治的253例椎骨骨髓炎，包括微生物学、发病机制、诊断、治疗、并发症、预后及长期转归等内容。

Stepensky D, Kleinberg L, Hoffman A. Bone as an effect compartment: Models for uptake and release of drugs. Clin Pharmacokinet, 2003, 42: 863 - 881.
骨是摄取和释放药物的有效区间，分析骨的药动学表现，预测不同剂量和病人群体时的骨内药物浓度。

Tice AD, Hoaglund PA, Shoultz DA. Outcomes of osteomylitis among patients treated with outpatient parenteral antimicrobial therapy. Am J Med, 2003, 114: 723 - 728.
分析门诊注射抗生素治疗骨髓炎病人的转归，几乎所有复发都在1年内发生，糖尿病和末梢血管病是转归的重要危险因素。

(王贤才，郭聚甫 译；曾汉英，王能熙，杨婷 校)

第316章
百日咳

Richard B. Johnston, Jr

定义

百日咳(whooping cough;pertussis)是高度传染性的非侵入性细菌性呼吸道疾病。任何年龄皆可发生,但以婴幼儿最为常见也最严重。病原一般为百日咳博德特菌(百日咳杆菌)(*Bordetella pertussis*)。百日咳又称"哮咳",是因为阵咳之后继以令人窘迫的长时间吸气动作,有如哮吼。估计全世界每年死于百日咳的约300 000人,以婴儿为主。

流行病学

未免疫家属中,发病率80%~90%。由飞沫传播。百日咳杆菌的带菌者虽不多见,但在本病暴发性流行期间,既往已获免疫的人,可在无临床症状或轻微、非典型症状的情况下排菌。

自20世纪初,支持疗法改善以来,百日咳死亡率已在下降,但在幼儿接受常规免疫接种的20世纪40年代以前,百日咳的发生率并无改变。40年代,美国每年上报百日咳约200 000例,而近年来每年约7000例。死亡大多见于1岁以下婴儿。6月龄婴儿的死亡率是1%。

无论是百日咳免疫接种还是天然得病,都不能提供终生保护。免疫接种12年以上,发病率有达50%以上的报道。近年来报道的病例,几乎半数是青少年和成人,也使他们成为易感者的巨大贮库,能把感染传播给未免疫婴儿。百日咳还是成人持续咳嗽的重要病因。成人的持续咳嗽,约25%是百日咳所致。

病理生理学

初次分离到的百日咳杆菌是着色甚弱的革兰阴性短小球杆菌,长0.5~1.0μm。荚膜可由特殊处理出现,两极有异染颗粒。最初由Bordet和Gengou提出的Regan-Lowe培养基即含血复杂培养基,现仍用于培养(但有修订)。**原代分离不能在常规实验室培养基上生长。**

估计临床百日咳中约5%~10%是由副百日咳博德特菌(副百日咳杆菌)(*B. parapertussis*)引起的。还有少数病例是由动物病原体支气管败血性博德特菌(*B. bronchiseptica*)所致。这些细菌在生长所需条件、酶产生和种特异性抗原上,都与百日咳杆菌不同。有人认为腺病毒(单独或与百日咳杆菌共同)以及沙眼衣原体在某些病例的百日咳中可能也有病原作用。

百日咳杆菌黏附在呼吸道纤毛上皮细胞上,并在此繁殖而不入侵。但是这种移生也使组织发生深刻改变,病原清除后,仍可持续很长时间。这使人想到:细菌产生的毒素,可能在此病的发生中起到重要作用。向实验动物注射百日咳杆菌产物,已发现多种生物学效应。有一种内毒素和一种不耐热毒素,能引起组织坏死,但目前认为主要毒力因子很可能是一种称为百日咳毒素(PT)的外毒素。以经化学解毒的PT作预防接种,似能预防严重百日咳。据信百日咳的典型淋巴细胞增多现象,就是PT诱导的。

PT是以非共价键相连的5个亚单位(S1~S5)构成的蛋白。S2~S5亚单位为非毒性单位,与细胞膜结合,毒性来自有酶活性的亚单位S1。S1作用为抑制鸟苷三磷酸(GTP)结合蛋白(G蛋白),后者是跨膜信号传导(transmembrane signaling)所必需的,故与受体介导的某些类型细胞功能有关。

百日咳杆菌与呼吸上皮黏附，是百日咳发病的必有步骤。黏附似与细菌表面**百日咳蛋白**（proteins pertactin）、丝状血凝素和伞毛（fimbriae）有关。副百日咳杆菌和支气管败血性博德特菌也有抗原性相似的蛋白。小鼠及人类注射这种蛋白后，能产生作用于百日咳杆菌的凝集抗体，保护小鼠不致发生呼吸道的百日咳致死性感染。百日咳蛋白合成是由*vir*（毒力）座的调节基因调控的，调节 PT 及其他可能与发病机制有关因素（包括丝状血凝素）的合成。

百日咳杆菌引起的损害，主要在支气管和细支气管，但鼻咽、喉和气管等处也有改变。大量细菌和黏液脓性渗出物，与柱状上皮纤毛纠葛在一起。中枢和基底上皮坏死，并有多形核白细胞和吞噬细胞浸润。肺内最常见的改变是支气管肺炎、间质性肺炎和无数肺不张小区。尸检可见脑水肿和散在性淤点。

临床表现

潜伏期 6 ~ 20 日（很少超过 2 周）。通常把临床经过分为以下 3 期。

卡他期

百日咳的始发症状与轻度病毒性上呼吸道感染无异。常有喷嚏、结膜充血和夜咳。体温稍高。此期传染性最强。

阵咳期

起病 7 ~ 14 日后，咳嗽更频，转为阵咳。典型阵咳是出现一系列 5 ~ 20 次短促剧咳，强度渐增，继以一次深吸气，形成“哮吼”。常排出质地黏稠的黏栓，并常继以呕吐。阵咳可增至半小时发作一次，伴有静脉压增高征象如结膜高度充血、眶周浮肿、淤点性出血（前额为甚）和鼻出血等。发作时患儿可显青紫，直至发出哮吼。非阵咳发作时，患儿一般表现尚佳，但神情忧虑也是可以理解的。此期持续 2 ~ 4 周。

体检胸部除有干啰若外常无著变。胸片有时可见肺门和纵隔淋巴结增大。如有发热，应警惕继发感染。

恢复期

阵咳逐渐减少，程度减轻，呕吐停止，缓渐恢复。恢复期一般须经 4 ~ 12 周。但在很多月里，一场轻微、无关的呼吸道感染亦可使阵咳和哮吼再现。

6 月龄以下婴儿，常无阵咳和哮吼，而以短暂窒息及呼吸暂停为其主要症候。再次发生百日咳和免疫者的发病，常以单纯上呼吸道病或支气管炎出现，亦可表现为顽固剧烈咳嗽。

并发症

呕吐频作可致代谢性碱中毒或营养不良。中枢神经系统改变是由于静脉压增高所致出血和脑缺氧。皮质变性亦偶见，但脑病发生的确切机制仍未明了。脑脊液淋巴细胞增多的浆液性脑膜炎亦有报道。气胸和间质性肺气肿不常见。继发细菌性中耳炎常见。百日咳患者主要死亡原因是肺炎，包括原发和由其他细菌或病毒引起的。

诊断

如有鼻卡他症状，以后出现阵咳和终末吸气性哮吼，临床诊断百日咳当无困难。卡他期末和痉咳期初，淋巴细胞常增多。白细胞计数常在 15 000 ~ 30 000/μL 以上，80% 皆为小淋巴细胞。如有多形核白细胞增多，提示继发感染。

顿挫型及轻型病例以及幼婴和成年病人，可能需由微生物鉴定作出诊断。早期病例约 90% 皆能分离到百日咳杆菌，迨至起病第 3 ~ 4 周，能检出病原的只有约 50%，恢复期培养已很少获致阳性结果。

培养取样，鼻拭子实比咳碟法（cough plate）为优。可以软铜丝外包无菌棉拭，经鼻孔取鼻后黏液培养。百日咳杆菌很易因干燥而死亡，故取样后应迅速接种于新鲜的平板培养基，培养基中应加抗生素以防杂菌生长。

临床取样及培养生长的细菌，亦可直接作荧光抗体染色，或作聚合酶链反应（PCR），后者似更可靠、敏感，诊断意义更大。

血清学检查诊断百日咳意义不大，因为一般至少须至起病第 3 周，抗体效价才会增高。试验方法也未

充分规范化。

治疗

支持疗法

幼婴特别是半岁以下的婴儿,应收住院。支持疗法结合精心护理是至关重要的。尤需关注水和电解质平衡、充分营养和保持良好氧合状况。继发感染性并发症如肺炎等,也是要经常保持警惕的。轻型病例只需给予支持疗法。

抗菌药物

尽管体外试验百日咳杆菌对多种抗菌药皆甚易感,但严重病例的特异治疗仍然令人失望。卡他期应用抗菌药,可使病情缓解。进入阵咳期后,抗菌药虽能迅速清除细菌,病程经过则无何改变。但为消除病人的传染性,应用抗生素仍甚允当。首选药物为红霉素,日量40~50 mg/kg,4次分用。治疗数日后,细菌即可消失,但因仍可能发生细菌学复发,故治疗应持续14日。不能耐受红霉素的,除红霉素外,TMP/SMZ(日量8 mg/kg及40 mg/kg 2次分服),或大环内酯类阿奇霉素(azithromycin)[10~12 mg/(kg·d),每日1剂口服共5~7日],或克拉霉素(clarithromycin)[15~20 mg/(kg·d) 2次分服,极量1 g,共5~7日],亦可备选,但疗效皆未证实。皮质激素、沙丁胺醇(albuterol)和百日咳特异免疫球蛋白都可使阵咳症状减轻。

预防

遗憾的是,诊断一般要到卡他末期才能作出,此时疾病播散实已发生。易感者接触后应予红霉素预防14日,7岁以下密切接触者(家内、日托站和同班同学等性质的接触),如既往已作免疫接种,除红霉素预防外,应再给一剂强化疫苗。强化疫苗和红霉素化学预防,亦可用于成人防护(如用于医院工作人员)。

主动免疫

生育年龄妇女血清中保护性抗体效价一般都不高,因此多数新生儿都未能获得被动免疫保护,故应尽早安排主动免疫。现在主张生后2月开始,接种3次百日咳疫苗,每次间隔时间8周。第3剂后6~12月(约15~18月龄时),再给第4剂,入托前再予强化剂。6岁以上,百日咳疫苗现不作常规处置提出,但随着疫苗性能的改善,加之某些成人患病时病情严重,可能须对此再作考虑。

全细胞百日咳疫苗含灭活百日咳杆菌以及明矾沉淀白喉和破伤风类毒素的悬液(DTP)(白百破)。更新的无细胞百日咳疫苗(DTaP)是细菌产物如百日咳毒素、百日咳蛋白、丝状血凝素和菌毛抗原等的不同组合。在美国DTaP更受欢迎,因无论用何剂量,发生疫苗相关性发热和局部反应的可能性都较小。

前已指出,免疫接种不能提供终生保护。接种者4年内接触约80%可以获得保护,而未免疫对照组类似接触时,80%~90%将患百日咳。百日咳疫苗的预防功效,在英国1977—1979年和1982年的流行中,得到确切证明,这是疫苗接种率降至极低水平3~5年后发生的,结果上报的百日咳达170 000例以上,包括42例死亡,主要为5岁以下幼儿。日本和瑞典也有过因疫苗接种减少而发生的类似暴发性流行事件。

注射全细胞百日咳疫苗后,常发生注射处疼痛和发热、高度激惹等反应。注射后急性脑病发生率不详,但肯定是很少的,应用"白百破"疫苗是否会使儿童发生慢性神经系统功能失常的总风险增加,现亦未详。但有一点是很明显的,即百日咳免疫的神经系统并发症发生率,远低于百日咳对幼儿的危害性。虽然如此,对有惊厥及其他神经病史的婴儿,百日咳免疫接种仍应推迟到情况稳定后再为进行。

推荐阅读

Cherry JD, Robbins JB (eds). Pertussis in adults: Epidemiology, signs, symptoms, and implications for vaccination. Clin Infect Dis, 1999, 28: S91 – S93.

全面论述成人百日咳流行病学、体征、症状及其对免疫接种的影响,作者等都是本领域知名专家。
Howson CP, Howe CJ, Fineberg HV (eds). Adverse Effects of Pertussis and Rubella Vaccines. Washington, DC: National Academy Press, 1991.
本文对 DTP 免疫可能发生的不良反应,论述甚详。
Keitel WA, Edwards KM. Acellular pertussis vaccines in adults. Infect Dis Clin North Am, 1999, 13: 83 - 94.
无细胞百日咳疫苗在成人中的应用。
Munoz FM, Keitel WA. Progress in the diagnosis, prevention, and treatment of purtussis. Curr Infect Dis Rep, 2003, 5: 213 - 219.
有关百日咳诊断、预防和治疗进展的全面复习,强调早期诊断方法的进步和青少年免疫的重要性。
Pittman M. The concept of pertussis as a toxin-mediated disease. Pediatr Infect Dis J, 1984, 3: 467 - 486.
本文肯定百日咳是由毒素介导的,被认为是当代有关百日咳发病机制、免疫和免疫接种方面的经典性论述。
Stratton KR, Howe CJ, Johnston RB Jr (eds). DPT Vaccine and Chronic Nervous System Dysfunction: A New Analysis. Washington: National Academy Press, 1994.
专题论著:《"白百破"疫苗与慢性神经系统功能失常》。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,赵佩芸,杨婷 校)

第317章
白 喉

Roland W. Sutter

白喉(diphtheria)是革兰阳性杆菌白喉棒状杆菌(白喉杆菌)(*Corynebacterium diphtheriae*)所致急性传染病。此菌主要感染呼吸道,引起咽扁桃体炎及喉炎(特点是有假膜形成),皮肤可有各种无痛性损害。感染菌株如产生外毒素,还可引起心肌炎和神经炎。

病原

白喉杆菌是革兰阳性无荚膜、不形成芽孢、不活动的需氧多形性杆菌。英文白喉杆菌中"coryne-"源出希腊"*Korynee*",意为"club"(棍棒),描述涂片染色时细菌一端较宽;"*diphtheria*"意为"leather hide"(厚皮),则指黏附的假膜。白喉杆菌有产毒素和不产毒素的菌株。不产毒素的细菌如被带有毒素(*tox*)基因的β-噬菌体感染,即能产生毒素。白喉杆菌有3种生物型,即:重(*gravis*)、轻(*mitis*)和中间(*intermedius*)3型,是由菌落形态和生化及溶血反应的不同而区分的。从流行病学角度,还可从分子技术对菌株进行区分。产毒素性溃疡棒状杆菌(toxogenic *C. ulcerans*)感染所致典型白喉(包括毒性并发症)亦有少数报道。

流行病学

人类是白喉杆菌唯一天然贮主,但从家畜和其他动物中,偶亦分离到此菌。通过密切接触时的呼吸飞沫传播,或通过与呼吸道分泌物及皮肤损害的直接接触传播。在外界表面和粉尘中能生存数周甚至数月,故可通过污染物传播。鼻咽白喉杆菌感染大多是形成无症状带菌者,每7人中约有1人发生临床病变。但无症状带菌者在保持传播中有重要作用。

白喉免疫能防止发病,但不能防止带菌状态。前疫苗时代,呼吸道病主要发生在温带,发病高峰在秋、冬二季,多数人都在十多岁时发生天然免疫。热带地区主要以皮肤病形式出现,但20年来,美国和欧洲也有此型白喉暴发性流行,主要发生在无家可归和贫民区酗酒者中。

白喉类毒素(经甲醛处理的毒素)疫苗是20世纪20~30年代推出的,由于年龄较大的人,大多已有天然免疫,因此儿童免疫接种使得白喉发生率急剧下降,而产毒素菌株的分离率下降更快,可能是由于*tox*基因的选择优势(促使这类菌株更快复制和传播)在免疫宿主中已不复存在。目前在西方国家,产毒素性白喉杆菌几已消失。美国的病例数已从1920年的147 991例减至1940年的15 536例,而1980—1993年间总共只有40例。自1988年以来,所有经培养确诊的病例,全都是输入性菌株。但是近年来美国无白喉病例上报,并不表明产毒素性白喉杆菌的流传已经终止。如1996年的一项研究提出:在美国北达科他州北部平原地区印第安人社区和加拿大安大略省第一民族社区,虽未有过呼吸道白喉的病例报道,但白喉杆菌在当地独立流传已达20年以上。

疫苗诱导的白喉免疫,随着时间的流逝而减弱,越来越多的人进入无白喉天然免疫的行列。血清学调查表明:工业化国家中,20%~60%成人的白喉抗毒素水平已低于最低保护水平。体外中和试验("金标准"试验)的0.01 IU/mL被认为是低度保护水平。由于群体中很大一部分人对感染仍然易感,因此产毒素株的再回归或再现的危险是存在的。自1990年以来,在前苏联几个国家中,白喉已出现重大回潮。如俄罗斯报告的病例数即从1989年的593例,跃增至1994年的39 582例,2/3以上病例都是成人。以后这些前苏联独联体国家,进行大规模群体预防,几乎全民接种白喉类毒素,已使白喉发病率大为减少,从1995年的50 449例峰值,减至1997年的7197例,但

仍未达回潮前的对照水平。

发病机制

典型呼吸道白喉时,白喉杆菌移生于鼻咽黏膜表面,即在此繁殖而非入侵血流。释出的毒素使局部组织坏死,形成坚韧的黏附性假膜,为纤维蛋白、死亡细胞和细菌等物混合构成。通常是从扁桃体或咽后壁开始,较重病例继续蔓延,可至咽壁、咽门、软腭,入喉则可致呼吸梗阻。毒素进入血流,可在远处引起组织损害,特别是心(心肌炎)、神经(髓鞘脱失)和肾(肾小管坏死)等处。非产毒素菌株可能引起轻度局部呼吸道病变,有时亦可成膜。

白喉毒素是作用极为强烈的蛋白合成抑制剂,人类致死量估计为 0.1 mg/kg。毒素吸收程度视感染部位而定,皮肤和鼻吸收远低于咽部。

临床表现

呼吸道白喉

只限于前鼻孔的感染,表现为血清血性或血清脓性分泌物而无发热,亦无明显中毒症状。鼻中隔处可见到微白色膜。咽门(咽)型最常见。经过 1 ~7 日潜伏期后,出现咽痛、不适、轻或中热。咽部初为轻度发红,以后一般继以进行性微白色扁桃体渗出,24 ~48 小时后转 为微灰色膜,黏附牢固,试图揭除即可出血。病情更重时,出现中毒症状,成膜也更广泛。颈淋巴结肿大,软组织水肿,形成典型的水牛颈样外观,喘鸣有声。喉本身亦可受累,或由鼻咽部伪膜发展而来,出现声音嘶哑、喘鸣和呼吸急促。

毒性并发症的发生概率,主要决定于起病至抗毒素启用相隔时间。起病时的病情轻重,与临床病程轻重、并发症和死亡关系密切。心肌炎一般是在呼吸症状出现后第 1 或第 2 周发生,突发或隐匿发生不一,心排出量减低,并有充血性心力衰竭。传导障碍可能是心肌炎的仅有表现,还可伴有 ST-T 改变、心律失常和传导阻滞。神经病变如脑神经麻痹、末梢神经炎等。可能出现以运动为主的对称性末梢神经炎。急性期可见腭或咽麻痹,起病后 2 ~12 周可见末梢神经炎,为以运动为主的对称性改变。运动缺陷自近端轻度无力至完全麻痹不等。一般都能恢复。暴发性病例(有时称为"超毒性"白喉)可出现中毒性循环衰竭和出血症候。

到 20 世纪末,白喉仍为一严重疾病,病死率甚高。过去几十年来,美国白喉病死率始终保持在 5% ~10%,几无改变。

皮肤白喉

皮肤白喉损害典型表现为无痛性深在的凿缘性溃疡,可能有灰白色膜。但损害亦可与脓疱疮相似;白喉杆菌亦可感染慢性皮病,如郁积性皮炎等。还常伴有化脓性链球菌及金黄色葡萄球菌感染。皮肤白喉很少发生中毒性并发症。

侵袭性病变

少数情况下,产毒素和非产毒素性白喉杆菌都能引起侵袭性病变,如心内膜炎、骨髓炎、脓毒性关节炎、脑膜炎等。患者多有诱发因素,如人造心瓣、免疫抑制状态等。

诊断

应根据临床情况,启动治疗,因为治疗迟延,特别是抗毒素应用迟延,后果严重。故需对此症高度警惕。可从膜下、鼻咽及任何疑为皮肤损害处取样培养。因需采用特异基质,故需通知实验室疑为白喉,以利处置。白喉杆菌最好以选择性基质培养,抑制鼻咽其他细菌的生长,为此一般是用含亚碲酸钾(potassium tellurite)培养基。18 ~24 小时内,即可根据菌落形态和革兰染色表现,作出初步诊断。如病人此前已用抗生素,培养可能阴性。分离到的白喉菌株,都应作产毒素试验(toxigenicity test)。由于同一病人可能分离到非产毒素和产毒素菌株,因此试验不能只限一个菌落。传统方法是豚鼠接种和 Elek 试验,分离株和适当对照株皆划线接种于已埋有浸泡抗毒素滤条的培养皿上,根据琼脂上的免疫沉淀线,即可确定毒素产生。近来开发的聚合酶链反应(PCR),既能发现白喉菌,也能测定产毒性。

鉴别诊断包括链球菌和病毒性咽扁桃体炎、传染性单核细胞增多症、Vincent 咽峡炎、念珠菌病、急性

会厌炎等。近期到白喉疫区旅游或与疫区移民接触，以及抗生素治疗前血清抗毒素水平 <0.01 IU/mL，都可使发生白喉的可能性增加。

治疗

治疗目的是迅速中和毒素，清除感染细菌，提供支持疗法，防止继续传播。治疗主体是马白喉抗毒素。由于只有未结合毒素能被中和，故如疑为白喉，应尽快启动治疗，每迟延一日，都会使死亡风险增加一份。治疗可用1剂疗法，剂量酌定，如局限性扁桃体白喉时可用20 000单位，广泛性病变、中毒严重时，可用到100 000单位。抗毒素可由肌肉或静脉注射，病情较重的病例，静注更好。注射前应作抗毒素过敏试验，必要时需予脱敏。抗生素治疗意在清除白喉菌，制止毒素产生，控制局部感染，防止传播。首选药物为青霉素注射(日量400万~600万单位)及红霉素(日量40 mg/kg 4次分用，极量2 g/d，如能吞咽，最好口服)。支持疗法一般为保持气道通畅、心电监护心肌炎、矫治心衰和心律失常、防止神经功能障碍的继发并发症如吸入性肺炎等。患者应绝对隔离，直至随访培养阴性。恢复期病人应予白喉类毒素。

白喉需通知当地卫生防疫部门。密切接触者应作培养，并预防性应用抗生素。如病人培养阴性而接触者培养阳性，病人诊断亦可以此确定。一切未做充分一期免疫接种、此前5年内未做强化的接触者，都应接受白喉类毒素。

由于美国厂家已不生产白喉抗毒素，故已无正式产品供应。但治疗用白喉抗毒素可向美国疾病控制和预防中心(CDC)申请，他们会提供一种欧洲生产的抗毒素(Pasteur Merieux, Lyon, France)(已列入研究性新药名录)。该抗毒素与美国过去生产的抗毒素相当，电话联系404-639-8255(工作时间)及404-639-2889(夜间和周末)。

预防

白喉类毒素免疫接种，是一级预防的唯一有效方法。共接种4剂(随同破伤风类毒素和百日咳疫苗应用)，分别在第2,4,6以及15~18月中给予，4~6岁时，再作入学前强化。以后作少年免疫访查(对象为11~13岁儿童)时，再以Td(成人用破伤风及白喉毒素)强化；以后每10年应再予1剂。

推荐阅读

Dixon JMS, Noble WC, Smith GR. Diphtheria: other corynebacterial and coryneform infection. In Topley WWC, Parker MT, Collier L, et al (eds). Topley and Wilson's Principles of Bacteriology. 8th ed. Philadelphia: BC Decker, 1990, pp56 - 75.

名著:《Topley-Wilson 细菌学原理》第8版中有关白喉及其他棒状杆菌感染流行病学情况的全面评述。

Farixo KM, Strebel PS, Chen RT, et al. Fatal respiratory disease due to *Corynebacterium diphtheriae*: Case report and review of guidelines for management, investigation, and control. Clin Infect Dis, 1993, 16: 59 - 68.

白喉杆菌所致呼吸道致死性疾病，报道病例并复习白喉处理、研究和控制，包括美国疾病控制与预防中心就病人和接触者处理提出的最新建议。

Harnisch JP, Tronce E, Nolam CM, et al. Diphtheria among alcoholic urban adults: A decade of experience in Seattle. Ann Intern Med, 1989, 111: 71 - 82.

报道在美国西雅图发生的最近一次白喉大流行。着重讨论十年来城市成人嗜酒者中的白喉流行情况。

Mardton CK, Jamieson F, Cahoon F, et al. Persistence of a distinct *Corynebacterium dipheriae* clonal group within two communities in the United States and Canada where diphtheria is endemic. J Clin Microbiol, 2001, 39: 1586 - 1590.

报道美国和加拿大两个土著印第安人社区中20年来白喉杆菌一直在当地保持地方性流行的态势。

Pappenheimer AM. Diphtheria: Studies on the Biology of an Infectious Disease. The Harvey Lectures. New York: Academic Press, 1982, Series 76, pp 45 - 73.

有关白喉毒素细胞学和分子生物学研究的全面评介。

Peter G (ed). 1997 Red Book: Report of the Committee on Infectious Disease. 24th ed. Elk Grove villate, IL, American Academy of Pediatrics, 1997, pp 191 - 195.

美国儿科学会传染病委员会1997年发布的红皮书，指出发现白喉可疑病例后应做的公卫干预。

Wharton M, Dittman S, Strebel PM, et al (eds). Control of epidemic diphtheria in the Newly Independent States of the formenr Soviet Union, 1990 ~ 1998. J Infect Dis, 2000, 181 (Suppl 1): S1 - S248.

报道1990—1998年间，前苏联独联体国家中白喉暴发性流行事件和控制措施，分析造成这些流行的原因。

（王贵才，郭聚甫 译；曾汉英，殷翔云，杨婷 校）

第318章
梭菌性肌坏死及其他梭菌病

Dennis L. Stevens

梭状芽孢杆菌属(genus *Clostridium*)包含60种以上能形成芽孢的革兰阳性厌氧菌,以其各种蛋白性外毒素,对人类和动物引起多种感染(表318-1)。破伤风梭菌(*C. tetani*)和肉毒梭菌(*C. botulinum*)因各产生一种高度烈性的毒素而有特异性临床病变。肉毒中毒(botulism)一般是由于吃进已成毒素,破伤风则是细菌在贯穿伤处繁殖产生毒素(第320章,第321章)。但有时即使是致死性外毒素血症,感染症候也不明显。反之,有些梭菌如产气梭菌(*C. perfringens*)和败血梭菌(*C. septicum*)则可引起侵袭性坏死性感染,部分是由于它们产生的蛋白酶、磷脂酶和细胞毒素。

肌坏死

类型

梭菌性气性坏疽(gas gangrene;myonecrosis)见于以下3种情况:最常见的是创伤性气性坏疽,发生在深度贯通伤(如刺伤、枪伤、挤压伤)后,因血液供应受累,形成有利于梭菌繁殖的厌氧环境。这样的感染,80%都是产气梭菌所致,其余是由败血梭菌、诺氏梭菌(*C. novyi*)、溶组织梭菌(*C. histolyticum*)、双酶梭菌(*C. bifermentans*)、谲诈梭菌(*C. fallax*)引起的。可能发生创伤性气性坏疽的情况还有肠和胆道手术、非法流产、胎盘滞留、破膜(羊膜)迟延、稽留流产(missed abortion)或胎儿宫内夭亡。其次,自发性或非创伤性气性坏疽,最常见病原是比较耐氧的败血梭菌。最后是产气梭菌所致复发性气性坏疽,见于既往气性坏疽处发生非贯通性损伤的病人,组织中产气梭菌芽孢可以潜藏10~20年,当轻微损伤形成适于生长条件时,即可芽生发病。

临床表现

首先出现的症状一般是手术或外伤处突发剧痛。潜伏期自6~8小时至数日,平均不到24小时,可能决定于泥土污染、肠内容物逸出及血管损伤程度。皮肤初显发白,很快转为青铜色,继而发紫、绷紧、极度触痛。出现大疱,可能清晰、发红、发蓝或紫红。组织中有气体,体检、软组织放射线征及CT皆可清晰见到。很快出现系统中毒症状,如心动过速、低度发热、出汗,继以休克和多脏器衰竭。约15%病例有菌血症,溶血常甚活跃。红血细胞比容有低至0、持续24小时之久的报道。并发症如黄疸、肾衰竭、低血压、肝坏死等。肾衰竭主要是由于血红蛋白尿和肌红蛋白尿,但低血压后尚可合并急性肾小管坏死。肾小管细胞可能直接受累于毒素,确否仍待证实。

诊断

原有损伤或手术处疼痛加剧,并有系统性中毒、发热和组织中气体,提示诊断。确诊需在伤处检出大量革兰染色不定的杆菌。注意从细菌学培养基上取得的菌样,革兰染色固然为阳性,但由感染组织取样染色时,梭菌可能显示为阴性,也可能阳性。手术探查皆不可少,可见肌肉不出血,刺激时也不收缩。肉眼观察肌组织水肿,可呈红蓝以至黑色。坏死性筋膜炎及皮肤坏死亦常见。活检时变性肌束中都能见到细菌,另一特征是无急性炎症细胞出现。

发病机制

最初是由损伤向深部组织引入细菌(营养型或芽孢型),形成厌氧灶区,氧化还原电位大为减低,加

表 318-1

梭菌所致临床疾病

梭菌	临床诊断	临床特征	检验特征	毒素
侵袭性感染				
产气梭菌 a 型	创伤性气性坏疽	疼痛，坏死性感染，肾功能障碍，休克	·肾衰竭 ·磷酸肌酸激酶↑ ·组织中有气体	α 毒素 θ 毒素
败血梭菌	自发性气性坏疽	疼痛，坏死性感染，由肠进入	·肾衰竭 ·磷酸肌酸激酶↑ ·组织中有气体	α 毒素
双酶梭菌	恶性水肿	不痛，无热，第 3 间隙巨大	·类白血病反应 ·血液浓缩	?
第三梭菌	接受抗生素治疗的免疫缺陷宿主菌血症	菌血症，休克	·血培养阳性	?
胃肠道				
产气梭菌 a 型	食物中毒	恶心，呕吐，水泻	无	肠毒素
产气梭菌 c 型	坏死性小肠结肠炎	血性腹泻，肠破裂	无	β 毒素
败血梭菌	中性粒细胞缺乏性小肠结肠炎，"盲肠炎"	右下腹痛，腹胀	·白细胞计数↓	不详
艰难梭菌	假膜性结肠炎	水泻，血性腹泻	·大便能检出细菌、毒素、红/白细胞	毒素 A 毒素 B
神经性				
破伤风梭菌	破伤风	痉挛性麻痹	无	破伤风痉挛毒素
肉毒梭菌	肉毒中毒	弛缓性麻痹	无	肉毒毒素(A,B,E,F,G)

之酸性 pH，皆宜于梭菌生长。数小时内，坏死即可发展。坏死和正常组织界区，无多形核白细胞（PMN_s）出现，但在毛细血管、小动脉和毛细血管后小静脉中 PMN_s 贴壁（pavementing）则甚明显，以后在较大血管中可见白细胞郁积（leukostasis）。因此梭菌气性坏疽时的组织病理学表现，与金黄色葡萄球菌之类所致软组织感染时完全相反，后者的特征是感染处早期即有大量 PMN 涌入，而无周邻组织及血管的破坏。据大鼠研究，肌肉注射 α-毒素，可使横纹肌灌注迅速发生不可逆性减低。与缩血管剂去氧肾上腺素（phenylephrine）不同，α-毒素并不使血管直径缩小，而是促使血小板、PMN 和纤维蛋白等在血管内聚集，大小足以阻断血流。有趣的是，α-毒素诱导这些聚集物，是由血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 推动的。

研究提示：感染处产生的高浓度 θ-毒素和 α-毒素，能破坏宿主组织和炎症细胞。毒素扩散到周邻组织或进入体循环，即能影响 PMN-内皮细胞贴附作用，激起白细胞的呼吸爆发作用（respiratory burst activity），从而导致血管内白细胞郁积、内皮细胞损伤和局部组织缺氧。这样的灌注缺失，可使厌氧环境扩大，组织坏死边缘迅速推进，也是梭菌坏疽的特征。

气性坏疽伴随的休克，可能部分由于毒素的直接和间接影响。体外试验 α-毒素直接抑制心肌收缩性能，故可因心排出量突发减低而使血压剧降。θ-毒素则是诱导内源性介质的间接作用，促使血管壁张力松弛，这些介质如一氧化氮或脂类自身活性物质（lipid autacoids）、前列环素（prostacyclin）、血小板活化因子等。α-毒素也能促使内皮细胞产生血小板活化因子，促使单核细胞产生肿瘤坏死因子。在实验研究中，由于血小板活化因子和肿瘤坏死因子作用，血管张力迅速减低。针对平均动脉压剧降而发生的正常生理反应是心排出量的代偿性增加。这是革兰阴性脓毒症时的典型反应。但由于 α-毒素对心肌收缩性能的直接抑制，产气梭菌性休克时是无此反应出现的。因此体循环血管阻力减低和心排出量减低，都是预后不良的征兆，都将导致顽固性休克。

治疗

青霉素、克林霉素、四环素、氯霉素、甲硝唑和很多头孢菌素，体外试验对产气梭菌及其他梭菌皆有良效。但在人类，这些药物疗效尚未由临床试验进行比

较。小鼠的实验研究提示克林霉素作用较强，而青霉素最差。接受克林霉素和青霉素的动物，存活率稍高，而青霉素加甲硝唑则有拮抗作用。有些菌株对克林霉素已有耐药性，需以青霉素与克林霉素联合治疗。克林霉素疗效更大，部分是由于细菌毒素合成受到强烈抑制，后抗生素效应(post antibiotic effect)较强，以及无接种效应等原因。

严格手术清创(surgical débridement)是预防并发症、提高存活率所必需的。高压氧(HBO)的应用，尚有争议，但有些非随机研究报告抗生素与手术清创外，加用HBO治疗，收效良好。实验研究证明HBO与青霉素合用，收效稍高，但存活率则以单用克林霉素时为高。

治疗应致力于拮抗毒素在体内的表达，如以特异性抗毒素抗体进行中和，或以克林霉素等抗生素抑制毒素合成，对传统的抗菌疗法都是重要辅助。今后进一步发展，可能须针对内源性促黏附分子，以削弱毒素诱导的血管内白细胞郁积和由此所致组织损伤。

预后

肢体气性坏疽的预后，比躯干和腹内气性坏疽为好，主要是由于后者很难进行充分清创。这类病人应予HBO，但此举真能收到多大效果，仍待证实。除躯干坏疽外，伴有菌血症和血管内溶血病人，最易发展为休克和死亡。

预防

积极清创，清除已失去生机的组织，迅速修复血管以利供血，可使污染的深部创伤发生气性坏疽概率大为减少。肌肉注射肾上腺素，长期缚用止血带、手术缝合污染的外伤创口(特别是涉及骨折的)，皆不可取。有深部污染创口的病人，应接受抗生素预防。

败血梭菌所致自发性非创伤性气性坏疽

临床表现

起病突然，常有剧痛，但也可能只是感觉沉重或麻木。也可能以意识混浊或周身不适为首发症状。此后即继以坏疽，发展至为迅速。肿胀渐重，出现内含清晰、混浊、出血性或微紫色液体的大疱。大疱周围皮肤也发紫，可能为细菌毒素向周围组织扩散所致血管损害。肌肉和结缔组织镜下可见细胞溶解，气体形成，炎症细胞则赫然缺失。

诱发因素包括结肠癌、憩室炎、胃肠手术、白血病、淋巴增生性疾病以及化学或放射治疗。周期性中性粒细胞减少(cyclic neutropenia)也与败血梭菌的自发性气性坏疽有关，这类病人常有坏死性小肠结肠炎、盲肠炎、远端回肠炎等症，这些胃肠病变使细菌得以进入血流，耐氧性败血梭菌得以在正常组织中立足。故败血梭菌性菌血症及自发性坏疽的幸存病人，应对胃肠道进行适当诊断检查，排除相关病变。

诊断

与创伤性气性坏疽不同，菌血症发生数小时后，才有皮肤症候出现，故诊断较迟，死亡率亦较高。

发病机制

败血梭菌产生4种毒素：α-毒素(致死、溶血和坏死作用)、β-毒素(DN酶)、γ-毒素(透明质酸酶)和δ-毒素(败血溶血素〈septicolysin〉，不耐氧毒素)，还有一种蛋白酶和神经氨酸酶(neuraminidase)。这种α-毒素无磷酸酯酶活性，故与产气梭菌的α-毒素不同。对α-毒素的主动免疫，对败血梭菌感染具有明显保护作用。现在还不清楚，败血梭菌以何机制利用α-毒素引起病变，但近来对α-毒素的克隆和测序成功，应有利于这方面研究的推进。

治疗

虽然对自发性气性坏疽的抗生素和高压氧疗法，尚未在人类临床病例作过比较研究，但体外试验资料提示败血梭菌对青霉素、四环素、红霉素、克林霉素、氯霉素和甲硝唑等，是普遍敏感的。但败血梭菌的耐氧性，则可能会使高压氧疗效减低。

预后

自发性梭菌坏疽仍为一凶症，死亡率67%～100%，死亡大多发生在24小时内。对此患者原有的

基础性恶性病变和免疫功能障碍都有不利影响。

产气梭菌所致食物中毒（肠毒素血症）

所有上报的食物中毒中，约20%是产气梭菌所致。吃进制备或储存不当的食品，即可摄入大量营养型细菌，而在肠内繁殖、形成芽孢。释出成熟芽孢时，即有肠毒素(enterotoxin)进入消化道。小肠远端的碱性环境和胰蛋白酶的存在，可使肠毒素的生物活性增加2.5倍。组织学上肠毒素可形成水疱，并使刷缘微绒毛顶端脱落，因而生理上不能吸收葡萄糖和离子，导致电解质和液体流失，造成腹泻。吃进污染食品5～24小时后出现的其他症状还有恶心、呕吐和腹部痉挛性疼痛。确诊需由大便中检出肠毒素。现已有可靠生物学试验即放射免疫测定，亦可做酶联免疫吸附测试(ELISA)，后者从敏感性、费用和迅速获得结果上皆更适用。

坏死性肠炎

中性粒细胞缺乏性小肠结肠炎是中性粒细胞减少病人发生的一种暴发性坏死性肠炎。中性粒细胞缺乏常甚深重，可能与周期性中性粒细胞缺乏、白血病、再生障碍性贫血或化疗有关。症状为腹痛、发冷、周身不适。大量水泻、腹胀和局限于右下腹部的疼痛，以后迅速出现中毒症候，如心动过速、发热、谵妄等。放射线检查可见结肠或盲肠壁增厚，晚期病例结肠壁可见气体。也有个别案例提示CT诊断此症作用殊佳。并发症为肠破裂及腹膜炎、菌血症，死亡率100%。积极支持疗法，配合手术治疗和适当应用抗生素（见上节"自发性气性坏疽"），死亡率已减至25%。

尸检发现死于白血病的儿童，回盲区局限性感染（盲肠炎）极为常见，约40%死亡实出于此。这类病人血中最常分离到的细菌是败血梭菌，革兰染色和免疫荧光检查证明多数病人肠壁皆有细菌入侵。

还有些类型的坏死性肠炎，地方性流行于新几内亚和二战后德国，非洲、东南亚和美国亦有散发。所有病例都吃过被c型产气梭菌污染的肉类。临床表现不一，从可以自愈的腹痛、发热和腹泻，至血性腹泻、肠破裂以至死亡不等。c型产气梭菌的β-毒素与这些感染有关。β-毒素使肠绒毛麻痹，肠壁质脆而致坏死。营养不良为诱发因素，特别是膳食中蛋白含量低而胰蛋白酶抑制剂如红薯、大豆含量甚丰时。这些病人还常有蛔虫（人蛔虫，*Ascaris lumbricoides*），也能分泌胰蛋白酶抑制物。这些蛋白酶抑制剂能保护β-毒素，不致在肠腔内水解。

治疗

内科治疗包括积极补充液体和电解质，肠解压，青霉素或氯霉素治疗等。50%病例需手术切除坏死肠管，死亡率有高达40%的报道。如有腹膜炎，可能需扩大抗生素覆盖面。新几内亚儿童以β-类毒素疫苗接种以来，此病发生率已大为减少。

索氏梭菌感染

索氏梭菌(*C. sordellii*)感染有其独特临床症候，如水肿、不发热、类白血病反应、血液浓缩等，以后发生休克和多器官衰竭。索氏梭菌感染常发生在分娩或妇科手术后，但有些病例与轻微外伤如小破口有关。与产气梭菌和败血梭菌感染不同，疼痛可能并不突出。因不发热，局部感染症候又少，故早期诊断不易。广泛性毛细血管渗漏、广泛水肿和血液浓缩发生机制仍未尽悉，但显然与其剧烈毒素有关。血细胞比容有高达75%～80%的报道，白细胞常增多50 000～100 000/mm^3 并有核左移。

第三梭菌感染

第三梭菌(*C. tertium*)所致菌血症，见于长期应用抗生素的免疫功能障碍宿主，故病原菌对青霉素、头孢菌素和克林霉素相对耐药。但第三梭菌对氯霉素、万古霉素和甲硝唑常极敏感。由于此菌能在有氧情况下生长，故可能误作类白喉杆菌、芽孢杆菌之类杂菌污染而被扔弃。

推荐阅读

Asmuth DM, Olson RD, Hackett SP, et al. Effects of *Clostridium perfringens* recombinant and crude phospholipase C and δ-toxin on rabbit hemodynamic parameters. J Infect Dis, 1995, 172:1317 - 1323.

本文作者证明产气梭菌重组和粗制磷脂酶 C 及 δ-毒素,可使清醒的家兔模型平均动脉压及心排出量大为减低。

Bangsberg DR, Rosen JI, Aragon T, et al. Clostridial myonecrosis cluster among injection drug users: A molecular epidemiology investigation. Arch Intern Med, 2002, 162:517 - 522.

注射毒品者中梭菌性肌坏死的分子流行病学研究,证明有些病例并发症增多是出于共同病原。

Bryant AE, Chen RYZ, Nagata Y, et al. Clostridial Gas Gangrene Ⅰ: Cellular and molecular mechanisms of microvascular dysfunction induced by exotoxins of *C. perfringens*. J Infect Dis, 2000, 182:799 - 807.

梭菌气性坏疽时产气梭菌外毒素引起微血管功能失常的细胞及分子机制研究。

Bryant AE, Chen RYZ, Nagata Y, et al. Clostridial Gas Gangrene Ⅱ; Phospholipase C-induced activation of platelet gp Ⅱb/Ⅲa mediats vascular occlusion and myonecrosis in *C. perfringens* gas gangrene. J Infect Dis, 2000, 182:808 - 815.

以上两篇论文,都是研究气性坏疽时产气梭菌 α-毒素使横纹肌血流减少的机制。作者等证明可能是血小板纤维蛋白原受体活化,促使血管内聚集物形成,引起组织缺血性坏死的。

MMWR. Update: *Clostridium novyi* and unexplained illness among injecting drug users——Scotland, Ireland, and England, April-June, 2000.

作者等对苏格兰、爱尔兰和英格兰注射毒品者的研究证明:他们中间 24% 发生组织坏死和死亡,其中半数是诺氏梭菌(水肿梭菌)所致。

Stevens DL, Bryant AE. The role of clostridial toxins in the pathogenesis of gas gangrene. Clin Infect Dis, 2002, 35(Suppl 1):S93 - S100.

分析梭菌毒素在气性坏疽发生机制中的作用,强调彻底截肢仍不失为挽救生命的单项最佳措施。

Stevens DL, Bryant AE, Adams K, et al. Evaluation of hyperbaric oxygen therapy for treatment of experimantal *Clostridium perfringens* infection. Clin Infect Dis, 1993, 17:231 - 237.

报道高压氧治疗实验性产气梭菌感染的功效,此期还有编辑部就高压氧治疗正、反意见的评述。

Steves DL, Tweten RK, Awad MM, et al. Clostridial gas gangrane: Evidence that α and θ toxins differentially modulate the immune response and induce acute tissue necrosis. J Infect Dis, 1997, 176:189 - 195.

作者等证明梭菌 α-和 θ-毒素都能阻止白细胞进入感染组织,但动力学情况仍有不同。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,虞维中,杨婷 校)

第 319 章
假膜性结肠炎

Theodore Steiner

定义

假膜性结肠炎(pseudomembranous colitis;PMC)是产毒素性艰难梭菌(toxigenic strains of *Clostridium difficile*)感染引起的结肠炎症性疾病。PMC 最常见于抗菌或抗肿瘤药物治疗期间或其后的病人。临床特征是腹泻,常伴有发热、腹痛和白细胞增多。成人中与抗生素有关的腹泻(antibiotic-associated diarrhea;AAD)约 20% ~ 30% 与其有关。但很多都未严重到引起 PMC 的程度。

病原学

抗生素问世前,PMC 很少报道,一般是在胃肠手术后发生的。上世纪 40 ~ 50 年代,广谱抗生素应用后,此病才较常见。由于曾在 PMC 病人活检和粪便培养时鉴定到金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*),因此被认为是"葡萄球菌性小肠结肠炎"。但现代 PMC 病例都未检出金黄色葡萄球菌,加之产毒素性艰难梭菌与 AAD 及 PMC 的明确联系,提示葡萄球菌性结肠炎已不复存在,也可能从来就不存在这种病变。

艰难梭菌是能形成芽孢的革兰阳性厌氧杆菌,集落形态和代谢标志都很有特征。艰难梭菌移生通常于人无害。但应用抗生素或手术后,艰难梭菌即能在肠内繁殖,也许是由于肠内竞争菌丛的选择性清除所致。能引起腹泻和 PMC 的菌株,都表达艰难梭菌毒素 A(TxA)或 B(TxB),也可能二者都表达。正是由于表达毒素,最终才会引起结肠炎。

发生率和流行病学

门诊体健病人中,PMC 相对罕见,服用抗生素者每 10 万人中约有 1 ~3 例。住院病人中常见得多,发生率约为 1:100 ~ 1:1000。不仅如此,偶尔还有院内暴发性流行的事件发生。艰难梭菌检出率高,显然是病人和工作人员在医院环境中的传播。照料 PMC 病人的医护人员,至少半数人能由手或鞋培养到艰难梭菌。芽孢在医院环境的表面如地板、窗帘(门帘)及医疗器材上,可以生存多月。个别菌株在病人中的相互传播,已从遗传分型(genetic typing)上得到证明。

艰难梭菌在体健的门诊病人中流行病学情况,尚未充分明了。健康成人虽也有 3% ~7% 培养到艰难梭菌,但大多不产毒素。与此相反,健康新生儿中,15% ~75% 带有产毒素性艰难梭菌,但如无诱发病因,不会发生 PMC。艰难梭菌还能从阴道和尿道拭样,宠物猫、狗粪便以及土壤和泥沙中培养到。可见获得此菌的机会很多。

几乎任何抗生素都有可能引起艰难梭菌性结肠炎,但与某些类别的药物关系更为密切,如头孢菌素类,氨基青霉素类,克林霉素等。与此相应,美洛西林(mezlocillin),哌拉西林(piperacillin),替卡西林(ticarcillin)等,发生 PMC 的明显要少。动物模型中,四环素类、氯霉素和磺胺药是最不易引起 PMC 的。但是这些药物甚至最常用于 PMC 治疗的万古霉素和甲硝唑,对人类都可能致病。何以有此差异,现仍未详。

发病机制

艰难梭菌毒素,属迄今鉴定到的分子量最大的天然蛋白之列,TxA 和 TxB 分别为30 800和279 000 M_r。两种毒素结构极为相似,但在各种模型系统中作用则不相同:以胞毒法检测,TxB 作用约强1000倍,而 TxA 在动物肠袢中产生液体分泌物和造成组织损害的作用更强。据此有人认为 TxA 是主要致病因素,但也

有很多报告认为 TxB 阳性、TxA 阴性菌株,也有明显致病作用。从 PMC 病人分离到的艰难梭菌,约 75% 两型毒素都有表达。

TxA 和 TxB 致病的确切机制现仍未详。两种毒素都与上皮细胞结合(最可能是通过碳水化合物表面受体和非特异性疏水性互动),并被内化(internalized)。毒素通过酶作用,把一个葡萄糖从 UDP-葡萄糖转移到 Rho 族 GTP 酶的 37 号位苏氨酸,而使之灭活。由此造成细胞信号系统的很多破坏,包括对细胞骨架完整性的影响和凋亡(apoptosis)。毒素的其他作用(不一定与 Rho 糖基化有关)还有促炎基因转录增加(通过核因子 κB),造成线粒体损害,紧密连接(tight junctions)松动。动物模型提示:TxA 激起的炎症级联反应,涉及前列腺素,血小板活化因子,中性粒细胞游走,肥大细胞脱颗粒,以及肠神经系统兴奋通路的活化等。抑制这些通路的药物,能阻断体内 TxA 作用,但在艰难梭菌性结肠炎病人中尚未作过测试。

临床表现

AAD 病人中,只有约 25% 是艰难梭菌引起的。与艰难梭菌性结肠炎不同,良性 AAD 常与剂量相关,一般只在应用抗生素期间发生,很少伴有痉挛性腹痛和系统症状。与此相反,艰难梭菌性结肠炎则常表现为发热(一般低烧,偶亦可达 40℃以上),白细胞增多(有时 >20 000/μL),痉挛性腹痛等。住院病人的艰难梭菌性结肠炎发生腹泻前(如由于梗阻或阿片类及抗胆碱能药所致肠道运动障碍),发热和白细胞增多可能是提示此症的仅有线索。但也须注意,轻型艰难梭菌性结肠炎的临床表现,可能与 AAD 无异。

PMC 时的腹泻,可能是稀便或水泻,偶为下痢。有时病情可严重到发生低白蛋白血症、水肿、循环容量不足和电解质紊乱的程度。最严重也是最可怕的并发症是中毒性巨结肠(toxic megacolon)和穿孔,因可发生腹膜炎和脓毒症,死亡率甚高。

艰难梭菌性小肠结肠炎也有非寻常症候的报道。对儿童,艰难梭菌能引起一种非特异性绞痛和腹泻综合征。作过全结肠切除的病例,艰难梭菌亦可感染小肠。像另几种炎症性肠病一样,与艰难梭菌相关的反应性关节炎,病后也有报道。

艰难梭菌性结肠炎的鉴别诊断,视其临床症候而定。住院病人抗生素治疗后如有腹泻、发热和白细胞增多,就应立即想到 PMC。但门诊病人的艰难梭菌感染,可能与其他很多感染性腹泻无异。因此以腹泻就诊的病人,都应问及近期抗生素应用情况;过去 2 周内用过抗生素的病人,应作艰难梭菌有关检查。

诊断

艰难梭菌性结肠炎的诊断方法见表 319-1。最快和最特异诊断方法是内镜检查发现假膜。但轻型 PMC 可能只有微观假膜,有些艰难梭菌性腹泻病例,内镜所见可能是正常的。历史上检测本病的"金标准"是 TxB 胞毒试验。但很多新的抗体试验同样具有特异性,敏感性不亚于细胞毒素试验,而在快捷和费用上则更胜之。但临床高度疑为艰难梭菌性结肠炎的病人,即使免疫试验阴性,也不能轻易放过,特别是免疫测试只能检出 TxA 时。

治疗

多数 PMC 在停用抗生素和支持疗法下都能消失。但是针对艰难梭菌的特异治疗也常属必要,尽管还缺乏安慰剂对照试验的证实。临床经验和很多比较试验提示甲硝唑 250~500 mg 口服每日 3 次,或万古霉素 125 mg 每日 4 次,平均 2~3 日(多数病例不出 7 日)症状皆可消失。●患者一般都持续治疗 7~10 日,此时大多数病例便中毒素都将为阴性。但以这些治疗,很难清除艰难梭菌移生,因此复发仍常见。甲硝唑治疗经验远少于万古霉素,但在临床效果上未见不同,因此多数病例都可推荐甲硝唑。据珍稀案例资料,有些医生对危及生命的严重病例,选用万古霉素 500 mg 每日 4 次。马中分离到的艰难梭菌,已发现有对甲硝唑耐药的,但人类还鲜有之。

不能口服药的病例,静脉注射甲硝唑也常有效(但万古霉素静脉注射无效)。危及生命的病例,临床特征已有报道,应由内镜插管,向盲肠注入万古霉素,或由盲肠造口处注入,同时尽快开始肠道治疗。如经以上处置仍无效验,结肠切除可能挽救生命。

不能应用甲硝唑和万古霉素的病人,其他选项还有杆菌肽(bacitracin)20 000单位口服,每日 4 次;夫西地酸(fusidic acid)500 mg 口服,每日 4 次;或考来烯胺(cholestyramine)4 g 口服,每日 1~3 次。这些药物的疗效,也许稍逊于甲硝唑和万古霉素,但并未从

表 319-1

艰难梭菌性结肠炎的诊断试验

试验	优点	缺点
艰难梭菌毒素试验		
组织培养,细胞毒性	"金标准"检验	费用高,时间长(24~48 小时)
毒素 A EIA	迅速,价廉,有几种选项;特异性高	不能检出临床重要毒素 B+/毒素 A-菌株;增加敏感度可使特异性减低
毒素 A+B EIA	只对毒素 A 敏感性增加;两种毒素都能检出	敏感性仍低于胞毒试验
分栋测试(毒素 A+艰难梭菌抗原)	早期检查阴性预报值极高;与毒素 A EIA 加培养相似	因能检出非产毒素株故假阳性多;更宜用于排除感染
艰难梭菌试验		
培养	高敏感性;突发流行时可作细菌的 DNA 分型;分离菌株可在实验室生长,测试毒素,敏感性高于粪便检查	诊断迟延;常规培养不能鉴别非产毒素性移生菌与致病性菌株,故特异性不高
乳胶凝集	快速,价廉	敏感性和特异性低于毒素试验;检测的是谷氨酸脱氢酶而非艰难梭菌或其毒素
聚合酶链反应	能检出毒素 A 和 B 基因及细菌基因	不能鉴别移生和致病
检查院内腹泻的非特异性试验		
涂片检查白细胞	极快而简便,区分结肠炎和良性腹泻特异性高	对艰难梭菌的敏感性 <50%;须以新鲜样本检查
粪乳铁蛋白	迅速;比粪白细胞检查敏感,可用于过去冷藏便样	轻型艰难梭菌性腹泻时可能阴性;不能排除此症
CT 扫描	结肠壁增厚,成线,水肿,结节性或有腹水,都有高度特异性	费用高,不敏感,不是必查项目,但住院病人可能发现未想到的结肠炎
放射性核素成像	能由结肠摄取提示结肠炎	对任何病因性结肠炎皆非特异性
诊断性操作		
软质乙状结肠镜检查	迅速,特异性极高。小损害取样活检,能发现镜下 PMC	费用高;右侧结肠炎(约占 10%~20% 病例)可能失察
结肠镜检查	迅速,PMC 最敏感检查项目	费用高;须作镇静处理;有穿孔风险

EIA = 酶免疫分析;PMC = 假膜性结肠炎。

统计学上得到可靠证明。替考拉宁(teicoplanin)治疗艰难梭菌结肠炎极为有效,但目前尚无供应。联合疗法也未得到证明,考来烯胺不能与它药合用,因可能结合它药而使其作用受到抑制。所有艰难梭菌结肠炎病人,都不宜用肠制抑道药。

万古霉素或甲硝唑治疗,可能促使抗生素耐药菌对患者的移生,特别是抗万古霉素性肠球菌。有几种非抗生素包括非致病性酵母和特异性毒素结合剂,现正研究中。如能成功,可能取代现行疗法。

复发性即顽固性艰难梭菌结肠炎仍是一个棘手问题。约 20%~35% 病例治疗收效后又告复发,约 5%~10% 病例多次复发。这些病人应如何治疗,尚无一定之规。一般复发以甲硝唑或万古霉素复治,仍能收效。有些专家主张延长疗程,缓渐抽减,或加用利福平、考来烯胺。近来对复发性艰难梭菌结肠炎抗生素治疗的回顾性分析发现:以抽减法用药,万古霉素由每日 500~1000 mg 渐减至每日 125 mg,疗程 19~25 日,或万古霉素 125~500 mg 口服,2~3 日 1 次以后复发率比常规治疗时低。还有两种利生剂(probiotic agents):鲍氏酵母菌(*Saccharomyces boulardii*)和乳杆菌 GG(*Lactobacillus GG*)前景也被看好,现正大规模试验中。鉴于复发病例对 TxA 和 TxB 抗体反应不良,故顽固病例尚需以免疫球蛋白静脉注射(400 mg/kg)。还有一种虽极有效但却令人难以接受的疗法,是灌注健康志愿者(一般是配偶或其他亲属)的粪便。常用量 50 g,以盐水 500 mL 混合,灌肠或在内镜检查时注入。

预防

慎用抗生素,是减少艰难梭菌病的明智措施。小规模研究提示:必须用抗生素时,以美洛西林、替卡西林或哌拉西林(必要时加 β-内酰胺酶抑制剂)代替头孢类或克林霉素,可使艰难梭菌性结肠炎发生减少。减少艰难梭菌及其他院内感染的抗生素控制计划,需

与切实可行的感染控制计划结合实施,如严格洗手,尽量用一次性器材,发生院内腹泻和已确定的产毒素性艰难梭菌带菌者应于隔离。

A 级论证文献

❶Teasley DG, Olson MM, et al. Prospective randomized trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea and colitis. Lancet, 1983, 2:1043 – 1046.
甲硝唑与万古霉素治疗艰难梭菌相关腹泻和结肠炎的前瞻性随机试验。

推荐阅读

Bartlett JG. Antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med, 2002, 346:334 – 339.
与艰难梭菌有关和无关的抗生素相关性腹泻的综述。

Field M. Intestinal ion transport and the pathophysiology of diarrhea. J Clin Invest, 2003, 111:931 – 941.
有关肠离子转移的生理和病理机制的精彩评述。

McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med, 1989, 320:204 – 210.
作者等对院内艰难梭菌感染的研究证明:该菌是在病人和医护人员间传播的,对腹泻病有影响。

O'Connor D, Hynes P, et al. Evaluation of methods for detection of toxins in specimens of feces submitted for diagnosis of *Clostridium difficile*-associated colitis. J Clin Microbiol, 2001, 39:2846 – 2849.
诊断艰难梭菌相关腹泻的6种简便方法的比较评估。

Surawicz CM, McFarland LV, Greenberg RN, et al. The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease use of high-dose vancomycin with *Saccharomyces boulardii*. Clin Infect Dis, 2000, 31:1012 – 1017.
作者等的小规模试验证明:大剂量万古霉素加鲍氏酵母菌治疗复发性艰难梭菌性结肠炎,收效较好。

(王贤才 译;宁敏磊,杨婷 校)

第 320 章
肉毒中毒

John G. Bartlett

定义

肉毒中毒(botulism)是梭菌(一般为肉毒梭菌〈*Clostridium botulinum*〉)所产肉毒毒素引起的严重神经麻痹病,已知有 4 种类型:食物性肉毒中毒,婴儿肉毒中毒,创口肉毒中毒,其他等。

病原

肉毒梭菌(肉毒杆菌)是革兰阳性、能产生芽孢的专性厌氧菌,在自然界分布甚广,常见于土壤、海洋环境和农产品中。每株产生一种抗原性不同的毒素,已发现 A ~ H 8 种。人类疾病是由 A、B、E(偶为 F)等型引起的。这些神经毒素有约 150 000 道尔顿双链肽,在肠中吸收或在感染创口内产生,经体循环播散,并与特异受体结合,阻断乙酰胆碱释出。由此引起的麻痹,视受累神经而定,一般是以下行性系统性弛缓性麻痹出现。肉毒毒素是人类最强烈毒素,体循环中致死量估计为 10^{-9} mg/kg。A 型肉毒毒素现已用于眼肌病变的注射治疗,如斜视和睑痉挛,还可用于肌张力障碍如斜颈和一侧面痉挛。由于毒素的超强毒性,亦被盗用于生物恐怖行径(bioterrorism)。

临床类型

美国自 1950—1993 年间所见人类肉毒中毒不同类型发生频度,归纳如表 320-1。

食物性肉毒中毒

食物性肉毒中毒(food-borne botulism)在世界各地都是最常见的肉毒中毒,因食用含预成毒素的未经充分制作的食物而发生。以家中自制的食品最为常见。美国每年平均有 15 次"暴发性流行",大多是涉及一二例。最常见的来源是家中罐装食品,一般都有腐败臭味。西方主要是 A 型毒素,东方则以 B 型为主。阿拉斯加从 1950—2000 年共有食物源性肉毒中毒 226 例,占美国病例数的 27%,都是吃以非传统发酵法制作的食品所致(E 型毒素),与鱼及水生动物有关。欧洲由肉和肉制品所致者较多,主要是 B 型毒素。中国最常见的载体是蔬菜制品,以 A 型毒素为主。

创口肉毒中毒

创口肉毒中毒(wound botulism)最初报道于 1943 年,是相对罕见的肉毒中毒。所有病例皆有 A 型和 B 型毒素,说明土壤中含有此物。多数病例都是外伤创口,其次是手术创口及静脉吸毒。临床表现与食物性肉毒中毒相似,惟自损伤至症状出现的潜伏期为 4 ~ 14 日,胃肠症状甚少。

婴儿肉毒中毒

婴儿肉毒中毒是 1976 年首先报道的,此后即成为美国最常见的一种肉毒中毒。1 ~9 月龄婴儿有此菌移生胃肠道后,产生肉毒神经毒素而发生中毒。肉毒梭菌一般来自土壤,其次是蜂蜜。几乎所有病例都是 A 型或 B 型。病情表现差异甚大,最常见的是"婴儿弛软综合征"(floppy infant syndrome),起始症状为

表 320-1

美国肉毒中毒发生率(1950—1993 年)

疾病类型	年份	毒素型*				
		A	B	E		
食物性	1950—1993	436	183	196	1126	17.9%
创口型	1950—1993	37	15	0	58	10.3%
婴儿型	1975—1993	575	603	0	1190	1.1%
其他	1978—1993	17	6	0	31	29.0%

* F 型 3 例,323 例毒素类型不详。

仿 Hatheway C. *Clostridium botulinum*. In Gorbach SL, Bartelett JG, Blacklow NR (eds). Infectious Diseases. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1997, pp 1919 - 1925.

嗜睡、吃奶少、便秘、软弱、好哭,自动活动减少,头软失控。此后即继以广泛性弛缓性麻痹。但病死率只有 1%。

吸入性肉毒中毒

此型肉毒中毒为 A 类病原,前 6 种毒素中任何一种,都可用作生物武器。发病机制估计是由于食品污染,或因气溶胶(aerosol)释出,而致吸入。伊拉克官员承认波斯湾战争后,已有10 000 L 浓缩肉毒毒素被用作战争武器。毒素点源性释出(point source release),估计可使顺风 0.5 公里内 10% 人员丧失工作能力或死亡。

未定型

未定型肉毒中毒是指肉毒梭菌不像来自食物和创口的孤立性中毒。有些病例已由血清或便中检出毒素,并从便中分离到肉毒梭菌,诊断已很明确。这些情况提示此型肉毒中毒是由于肠内移生,而非吃进预成毒素,故与婴儿肉毒中毒相同。

临床表现

肉毒中毒的所有症状,都是毒素在肠、肺或创口吸收造成的。但毒素不能进入完好皮肤。潜伏期一般 18 ~ 36 小时,但可短于 2 小时,或长至 8 日。潜伏期长短,在一定程度上决定于接种量的大小,因此潜伏期短,病情亦常较重。延髓肌一般最先受累,出现复视、构音困难(dysphonia)和吞咽困难等症状。胆碱能性自主神经系统受累,可使涎液减少而致口干、咽痛、麻痹性肠梗阻、尿潴留。神经系统检查常见两侧第Ⅵ脑神经轻瘫,睑下垂、瞳孔扩张反应迟钝、呕吐反射减低、眼内直肌轻瘫等征。此后继以运动神经元下行累及末梢肌群(包括呼吸肌)。最常见死亡原因即呼吸衰竭。病情表现差异极大,有些病人病情轻微,有些则因严重麻痹而需重症监护并予机械通气。但患者意识仍清晰,不发热,神经功能障碍为双侧性,但两侧不一定对称。复习美国所见 272 例肉毒中毒,最常见的症状是复视和视力模糊(90%),吞咽困难(76%),全身无力(58%),恶心呕吐(56%),构音困难(55%);最常见的体征则是呼吸障碍(73%),特定肌麻痹或轻瘫(46%),眼肌功能障碍(44%)。婴儿肉毒中毒的临床特征与上述情况相似,见诸报道的病例,80% 以上皆有软弱、肌张力低下、便秘、经口进食困难、咽或吸吮反射减低、呼吸衰竭、睑下垂、自主活动减少等症候。

诊断

疑为食物性肉毒中毒的病例,常规实验室检查包括血清、粪便、胃内容和有关食品的肉毒毒素检查以及粪便与食品的肉毒梭菌检查。诊断创口肉毒中毒,需由创口培养到肉毒梭菌或由血清检出毒素。疑为吸入性肉毒中毒时诊断取样,推荐由胃抽吸物、粪便和血清检测毒素,以及胃抽吸物和粪便培养。但毒素测试只能在公卫实验室进行,培养需经 7 ~ 10 日。所有这些成人型病变,未能检出毒素或未发现肉毒梭菌,尚不能除外诊断。婴儿应留便送作培养和毒素测试,急性期两份标本皆为阴性,一般可以排除这项诊断。肉毒中毒的经典试验是小鼠生物试验,即由腹内接种,检测可由型特异性抗毒素中和的致死性毒素。其他抗原测试包括酶联免疫试验,虽已提出,但尚未

广泛应用。一般说来,有肉毒中毒临床症候的成人病例,约1/3可由血清检出毒素,1/3可由便中检出毒素,60%病例能由便中检出肉毒杆菌。

急性弛缓性麻痹病人,应想到肉毒中毒,特别是伴有两侧第6脑神经功能失常,神经系统检查异常,近期吃过可能污染的食物,而同时吃过该物的人也有典型症状时,鉴别诊断包括重症肌无力、Guillain-Barré综合征、蜱性麻痹、累及大脑基底动脉分支的脑血管意外、旋毛虫病、Eaton-Lambert综合征、血钙减低、血镁增高、有机磷中毒、阿托品中毒、贝壳类及河豚鱼(puffer fish)所致麻痹性中毒、精神性综合征等。以20~50 Hz以上反复刺激作肌电图检查,对肉毒中毒与其他神经综合征的鉴别甚有助益。可见单次超最大刺激下肌肉动作电位振幅减低,而成对反复刺激则能促使动作电位的出现。

治疗

成人治疗为支持疗法及肉毒抗毒素被动免疫。呼吸衰竭是最大危险,患者应予周密监护,随时给予呼吸支持。成人食物源性中毒时,约20%需作机械通气,婴儿病例60%需此处置。在病程中,早期还可由洗胃、导泻和灌肠,清除胃肠道中毒素。三价抗毒素或型特异性抗毒素(A、B或E型)一般可用1支(5500~8500 IU),静脉徐缓输注。美国陆军还有一种实验性七价疫苗(A,B,C,D,E,F,G),发现非寻常型中毒(如生物恐怖主义事件时可能遭遇的),可与部队联系,抗毒素治疗应尽早给予。但抗毒素不能使麻痹恢复,也不能中和已与神经末梢结合的毒素。应用抗毒素,意在中和循环中尚未结合的毒素,防止麻痹继续发展。抗毒素是马血清,过敏性休克(anaphylaxis)发生率约达2%,其他过敏反应(hypersensitivity reactions)9%,见于用量较大时。抗生素治疗实无必要,除非是对创口肉毒中毒。婴儿肉毒中毒无需给予针对肉毒杆菌的抗生素,也不必用抗毒素,因为它们单由支持疗法即能收到极佳效果,有人认为抗生素甚至可能促使毒素释出。

预后

食物性肉毒中毒病死率过去曾达60%~70%,近年来由于处置改进,特别是呼吸支持的得力,美国食物性肉毒中毒病死率已减至6.6%,其他型肉毒中毒情况均见表320-1。幸存患者一般都能完全恢复。

预防

食物性肉毒中毒是由于食物中芽孢出芽,并有肉毒杆菌营养型产生毒素;也可能是吃进芽孢,进居消化道,而在体内生成毒素。破坏食物中已存芽孢,抑制芽孢出芽,或破坏已形成的毒素,即可预防此症。特异性预防措施是:

1. 加热或辐射破坏芽孢。A型和B型芽孢煮沸数小时尚能存活,特别是在高海拔地区,如美国的科罗拉多州,该处沸点是明显减低的。但在高压锅中120℃ 30分钟,芽孢即可被破坏。E型芽孢最不耐热,加热80℃ 30分钟即可杀灭。
2. 减低pH,冰冻冷藏,干燥,添加抑制剂如盐、糖、硝酸钠等,皆可抑制芽生。
3. 终热80℃ 20分钟或90℃ 10分钟,可使预成毒素灭活。

已被肉毒毒素接触者(食物源性或吸入性)如无症状,应严密监护,一旦发生症状,立即应用抗毒素。食物源性突发事件和生物恐怖主义袭击时,皆可按此处置。婴儿肉毒中毒问题,由于蜂蜜被认为是芽孢的载体,故1岁以下幼婴不宜喂予蜂蜜。

注意:疑为食物源性或吸入性肉毒中毒和索取肉毒抗毒素的医师,应与州卫生局联系,或与疾病控制与预防中心(CCDC)联系,24小时热线(404)329-2888,提供最新预防信息。(www.edc.gov/phtn/botulism/default/default.htm)

推荐阅读

Arnoon SS, Schechter R, Inglesby TV, et al. Botulinun toxin as a biological weapon. JAMA, 2001, 285:1059-1070.

有关肉毒中毒的最新评述,强调肉毒毒素是用于生物恐怖主义攻击的5种顶级毒素之一,在这个意义上,可用来污染食物,或以气雾释出,引起吸入性肉毒中毒。

Centers for Disease Control and Prevention. Butulism outbreak associated with eating fermented food——Alaska,2001. Morb Mort Wkly Rep,2001,50:680-682.

报道2001年美国阿拉斯加3人因吃污染的海狸尾和爪致肉毒中毒的突发事件,经查系E型毒素所致。

Davis LE. Botulism. Curr Treat Options Neurol,2003,23-31.

肉毒中毒综述,包括诊断、处理、预后等内容。强调患者可在数周至数月内恢复正常肌力,但疲劳感常持续数年。

Montecucco C,Schiavo G. Mechanism of action of tetanus and botulinum neurotoxins. Mol Microbiol, 1994,13:1-8.

破伤风梭菌与肉毒梭菌产生的神经毒素在病理生理机制方面的类似性。

Robinson RF,Nahata MC. Management of botulism. Ann Pharmacother,2003,37:127-131.

复习肉毒中毒的处理,强调食物源性、肠和创口肉毒中毒皆须应用抗毒素,但也说明抗毒素对C型吸入中毒疗效仍未得到证明。

Shapiro RL, Hatheway C, Swerdlow DL. Botulism in the United States. Ann Intern Med, 1998, 129: 221-128.

复习美国1973~1998年间肉毒中毒情况,平均年发生率婴儿71例/年;食物源性24例;创口3例。但自1994年黑焦油海洛因问世以来,创口肉毒中毒大为增多。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,曹桢尧,杨婷 校)

第 321 章
破伤风

John G. Bartelett

定义

破伤风(tetanus)是外伤处因破伤风梭菌(*Clostridium tetani*)所产神经毒素而引起的神经系统综合征。

病原

破伤风杆菌是革兰阳性细长能动杆菌,芽孢型为典型鼓槌或网球拍状。营养型产生破伤风痉挛毒素(tetanospasmin),结构、功能和毒效都与肉毒毒素(botulism toxin)相似,但二者的临床表现则完全不同。营养型破伤风杆菌对热、消毒剂和其他不利环境因素都很易感,芽孢则甚顽强,能在土壤中生存数月至数年。杀死芽孢,至少需煮沸 4 小时,或高压 121℃ 12 分钟。

流行病学

土壤取样破伤风杆菌检出率 20% ~65%,经过培育的土壤,阳性率较高,未开垦处女地最低。各种动物粪便、家中粉尘、手术室和污染的海洛因中,也能发现此菌。

破伤风最常见于温带地区和高度开发的农田。全球最大的问题是新生儿破伤风,这是发展中国家的重要卫生问题,每年造成 40 万人的死亡。原因是母亲未经免疫,分娩后又以被破伤风杆菌污染的动物粪土或“扑粉”(dusting powder)的传统方法,处理脐带。美国每年约有 50 例破伤风发生,其中 80% 与急性损伤有关,包括刺伤和撕裂伤,10% 是慢性创口并发症,5% 为注射毒品所致,还有 5% 原因不详。病人年龄 60% 在 60 岁以上,20 岁以下的 6%,这个年龄分布,也能说明免疫随年龄增长而削弱的影响。

发病机制

临床破伤风的发生,需有细菌来源、局部组织情况有利于毒素生成以及免疫学的幼稚状态(immunologic naivetÕ)。感染入口一般是外伤或手术创口、皮下注射处、烧伤、皮肤溃疡、脐带感染以及中耳炎并有鼓膜穿孔等。破伤风芽孢在外界是普遍存在的,多数病例都由于外源性污染,但内源性感染偶亦见于肠手术后病人。损伤处的重要因素是坏死组织、化脓、异物存在等,这些都可使局部氧化还原电位(eH)减低,促使芽孢转变为营养型而产生破伤风痉挛毒素。后者为外周神经末梢所摄取,即在轴突内以膜结合小囊输送至脊髓神经元。破伤风痉挛毒素是 151-kD 蛋白,有以二硫键相连的重键和轻键。100-kD 重键与细胞表面受体结合,50-kD 轻链则可在突触前抑制介质释出,包括对甘氨酸的阻滞,它是 1A 类抑制性传入运动神经元所用神经递质。由于丧失抑制性影响,冲动发放不受约制,肌肉即处于持续收缩状态。脊髓神经元的作用结果是肌肉强直。严重病例交感神经链亦被累及,致使自主神经功能失常。毒素结合是不可逆的,因此只有产生新的轴突终末,才能恢复。

临床特征

破伤风有全身性、局限性、头部和新生儿等型,反

映宿主因素和侵入门户的不同。

全身性破伤风最常见,美国报告的破伤风病例中,约85%~90%,与此相关的损伤程度不一,有些相当轻微以致病人都已淡忘,严重的如污染深重的挤压伤。潜伏期一般7~21日,主要决定于伤处与中枢神经系统距离的远近。"起始期"是指首发临床症状至首发全身性痉挛所历时间。潜伏期<9日,起始期<48小时,似提示症状较重。约75%病例以牙关紧闭(trismus)为就医主诉,故患者常到牙医及口腔外科医师处初诊。其他早期症候如激惹、不安、出汗、吞咽困难及恐水(hydrophobia)与流涎(drooling)。持续牙关紧闭可出现典型的"痉笑"(risus sardonicus),背肌持续痉挛可致角弓反张(opisthotonos)。这些早期症候反映延髓肌和脊旁肌的受累,可能是由于它们配置的神经轴突最短。角弓反张性波动是本病极富特色的表现,随着病情的发展,发作时四肢亦被累及,表现为上肢疼痛性屈曲和内收,两手握拳,下肢伸展。噪音和触觉刺激均可诱发痉挛和全身惊厥,亦可自行发作。自主神经系统受累可致严重心律失常、血压波动、大量出汗、体温过高、横纹肌溶解、喉痉挛及尿潴留等。多数病人神志仍清晰。虽经抗毒素治疗,病情还会发展2周,因为轴突内毒素传输尚需假以时日,一般还要再经1月才能恢复。部分免疫可使病情轻重发生改变。并发症包括骨折(持续收缩和惊厥所致)、肺栓塞、细菌感染及脱水等。

局限性破伤风是创口污染累及肢体而发生的,病情轻重不一。轻型病例可能只是患肢软弱无力,为局部免疫的限制作用。较重病例则有剧烈的疼痛性痉挛,常发展为全身性肌强直。此型破伤风相对罕见,只要保持局限性,生命预后甚佳。

头部破伤风一般发生在头部损伤后,或为中耳破伤风杆菌感染所致。临床症状为孤立性或联合性运动性脑神经功能失常,以第Ⅶ脑神经受累最为常见。病情可能停留在局部,亦可发展为全身性肌强直。此型破伤风亦相对罕见,但潜伏期只有1~2天,生命预后视病情轻重而定。

新生儿破伤风(tetanus neonatorum)为新生儿感染破伤风杆菌所致全身性肌强直。此症主要见于欠发达国家,新生儿死亡约半数由于此症。一般潜伏期是生后3~10日,有时即称"七日病"①,为此症的平均潜伏期。患儿典型表现为激惹、面容怪异、触摸时剧烈痉挛。死亡率在70%以上。

诊断

破伤风一般由临床表现作出诊断,但其设定病原破伤风杆菌,很少从创口中培养到。如有确切免疫接种史,或血清抗毒素水平>0.01 U/dL,则不会是破伤风,但例外情况也有报道。脑脊液检查完全正常,脑电图一般为睡眠型。诊断试验一般皆无必要,除非未发现感染入口。鉴别诊断视临床主要表现而定,包括吩噻嗪中毒所致动眼危象(oculogyric crisis)、脑膜炎、牙脓肿、癫痫发作类病变、蛛网膜下腔出血、低血钙或碱中毒性手足抽搦、戒酒反应、士的宁中毒等。士的宁(strychnine)也能拮抗甘氨酸,士的宁中毒是唯一确能模拟破伤风的情况。根据血和尿中士的宁水平即可确定诊断。肌张力障碍性反应亦可类似破伤风的肌强直,区别是抗胆碱能药可以迅速收效。

治疗

破伤风病人需予强化治疗和护理,尤需关注呼吸支持、苯二氮䓬类(benzodiazepines)应用、自主神经系统支持、被动和主动免疫处置、手术清创和抗生素使用(针对破伤风杆菌)等方面。虽经抗毒素治疗,病情可能仍会发展2周左右,因为完成毒素传输,尚需假以时日。部分免疫可使病情减轻,因此有些病人可能病情较轻,死亡率亦低;有些病人虽经专家治疗,死亡率亦可高达60%。

支持疗法

最重要的是注意呼吸功能。很多病人需作气管内插管,苯二氮䓬镇静,神经肌肉阻滞;如气管内插管引起痉挛,应作气管造口。鼻管饲食亦常有必要,以利营养支持。

控制肌痉挛

苯二氮䓬类药物已成为控制痉挛、保持镇静的主

①原文为"the disease of the seventh day"("七日病"),我国民间称"四六风"。

——译者

药，对此研究最广的是地西泮（安定）（diazepam），按 5 mg 增量；劳拉西泮（lorazepam）及咪达唑仑（midazolam）也同样有效。破伤风病人对这些药物的镇静作用，可能耐受性极高，需用到超常剂量。待痉挛症状解除后，至少需以 2 周时间，逐渐抽减剂量，以防停药反应。如苯二氮䓬类未能控制痉挛，应以维库铵（vecuronium）（6～8 mg/hr）作长期神经肌肉阻滞。

被动免疫

尽快给予人破伤风免疫球蛋白（TIG）以中和尚未进入神经元的毒素。常用量 500 单位肌肉注射。剂量更大或鞘内注射，疗效似未见增加。另一备用疗法是混合免疫球蛋白静脉注射，似同样有效。马破伤风免疫球蛋白也同样有效，但因来自马类，过敏反应率较高，故已不再用，但欠发达国家由于费用关系，仍在应用。

主动免疫

应按常规方案，给予 3 剂破伤风类毒素，接种部位应与注射免疫球蛋白处分开。

抗生素治疗

体外试验破伤风杆菌对青霉素类、头孢菌素、亚胺培南（imipenem）、大环内酯类、甲硝唑（metronidazole）和四环素类等皆敏感。临床研究则更常用甲硝唑，每日 2 g，疗程 7～10 日。

自主神经系统功能失常

一般是由于儿茶酚胺释出过多，治疗通常皆用拉贝洛尔（labetalol）（0.25～1.0 mg/min）以控制血压。治疗高血压的方法还有吗啡持续输注、硫酸镁输注以及硬膜外脊神经阻滞等。血压过低时则须输注去甲肾上腺素。心动过缓可能需用起搏器。

手术

如有创口，皆需清创处理。

预后

即使在设备齐全的现代医疗机构，全身性破伤风的总死亡率也在 20%～25%。中至重度全身性破伤风病人，一般需经 3～6 周。在此期间，大部分时间可能都需置于重症监护中，幸存者一般都能完全康复。极端年龄的患者死亡率最高。最常见的死亡原因是肺炎，但很多病人尸检时皆无著变，提示直接死于神经毒素。幸能存活的病例，一般都能完全恢复，只是心理阴影还会存在，这与病情轻重和病程长短有关。

预防

几乎所有破伤风都发生在未经免疫或免疫不足的个体。美国免疫工作顾问委员会推荐的婴儿和儿童“白百破”（白喉和破伤风类毒素及百日咳吸附）（DPT）主动免疫是 2 月、4 月、6 月、15 月及 4～6 年后各接种 1 次。破伤风类毒素是高度有效抗原，完成初期接种系列的个体，血清保护性抗毒素水平至少可以持续 10 年。成人用吸附破伤风和白喉毒素（Td），建议 10 年 1 次，年届旬中（即 15 岁、25 岁、35 岁等）时接种。但实际上常被疏忽，因为血清学调查发现美国

表 321-1

创口处理时破伤风防范准则

吸附破伤风类毒素接种史	清洁小创口		其他创口*	
接种次数	Td†	TIG‡	Td†	TIG‡
不详或 <3 次	是 §	否	是 †	是
≥3 次	是（如末剂距今已 >10 年）	否	是（如末剂距今已 >5 年）	否

* 包括（但不仅限于）污物、粪便、土壤、涎液污染创口和刺伤；撕脱伤；枪伤、挤压伤、烧伤和冻伤等。

† Td：吸附破伤风和白喉类毒素。7 岁以下儿童应予“白百破”（DTP）（吸附白喉、破伤风类毒素及百日咳疫苗）。破伤风类毒素强化剂量使用过频，可能发生过敏反应。

‡ TIG：破伤风免疫球蛋白，剂量为 250 单位肌注。马破伤风免疫球蛋白常用预防量为 1500～3000 单位肌注。如同时给予破伤风类毒素，应另用一注射器在另一部位注射。

§ 未免疫或免疫不足者（类毒素 1 或 2 剂）应以 Td 完成免疫：0，4～8 周后及 6～12 个月后各 1 次。

60岁以上老人,40%血清皆无保护性破伤风抗毒素水平。7岁以上未免疫者的初期免疫系列为:Td 0,4~8周,第2剂后6~12月,以后每10年接种1次。美国几乎所有州现均要求儿童需经"白百破"免疫,才能入学。美国所见破伤风病例,约95%都是未接受破伤风类毒素初期系列免疫的人。经过免疫的育龄妇女,可经胎盘提供母体抗体保护婴儿。

伤后预防破伤风,包括适当清创处理、确保充分免疫和考虑抗生素预防。手术目的是清除坏死组织、积脓和异物,消除芽孢生长所需外围条件。根据免疫状态和创口特征应做的免疫预防,归纳如表321-1。被动免疫只宜用于"易致破伤风"(tetanus-prone)创口时,免疫不足或初期免疫情况不详的病人可用TIG。"**易致破伤风**"的界定,决定于损伤和治疗间隔时间的长短、污染程度、伤处丧失生机及异物存留情况、损伤深度等。抗菌药如青霉素、红霉素、甲硝唑等,虽能抑制破伤风杆菌营养型的繁殖,但免疫接种和清创处理实更重要。

推荐阅读

Armitage P, Clifford R. Prognosis in tetanus: Use of data from therapeutic trials. J Infect Dis, 1978, 138: 1-8.

作者等以印度所见1385例破伤风资料所作预后分类。

Bardenheier B, Prevots DR, Kheteuriani N, et al. Tetanus surveillance——United Stated 1995~1997. MMWR CDC Survill Summ, 1998, 47: 1-13.

1995—1997年美国破伤风监察报告指出:每年病例数已降至约50例,80%为急性损伤所致,10%为慢性创口,注射毒品及原因不明的各占5%。

Bizzini B. Tetanus toxin. Microbiol Rev, 1979, 43: 224.

有关破伤风毒素的全面论述。

Bleck TP. *Clostridium tetani*. In Mandell G, Bennett J, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: WB Saunders, 2000, pp2537-2543.

专著:《传染病的原理和临床》中,有关破伤风杆菌的论述,包括治疗方面,作者是本领域著名专家。

Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunization. MMWR Recomm Rep, 2002, 51: 1-35.

美国疾控中心为美国免疫接种提出的一般性建议,包括对破伤风预防接种的要求。

Faust RA, Vickers OR, Cohn I, Jr: Tetanus. 2449 cases in 68 years at Charity Hospital. J Trauma, 1976, 16: 701-712.

分析美国某医院68年来所见破伤风2449例的有关资料。

Griffin JW. Local tetanus. John Hopkins Med, J, 1981, 149: 84-88.

有关局部破伤风和破伤风痉挛毒素病理生理的精彩评述。

McQuillan GM, Kruszon-Moran D, Deforest A, et al. Serologic immunity to diphtheria and tetanus in the United States. Ann Intern Med, 2002, 136: 660-666.

美国全国30 930例6岁以上个体血清学免疫学情况的队列分析表明:28%个体破伤风抗体水平偏低(<0.15 IU/mL),70岁以上老人中,增至69%。

Schofield F. Selective primary health care: Strategies for control of disease in the developing world XXII. Tetanus: A preventable problem. Rev Infect Dis, 1986, 8: 144-156.

有关发展中国家破伤风问题的评述。

(**王贤才**,**郭聚甫** 译;曾汉英,李幼如,杨婷 校)

第 322 章
不生成芽孢的厌氧菌所致疾病

Ellie J. C. Goldstein

厌氧菌(anaerobic bacteria)是人体自身固有的主要正常菌丛,包括皮肤和口腔、胃肠及阴道黏膜(图322-1,表322-1)。它们虽具有于人有利的功能,但也可能成为机遇性病原菌(opportunistic pathogens),并常与需氧菌一起,共同引起严重和致死性感染。它们的致病作用,100 年前即已初见报道,近年来认识更为深入。几乎所有这类感染,都是厌氧与需氧菌共同引起的。由于感染菌丛种类常甚复杂,培养结果又可能滞后,因此了解感染处一般菌丛情况,对选择和进行经验性抗菌治疗是极为重要的。

分类学

厌氧菌包含范围很大,从极短暂接触氧即可死亡,至可以在新鲜琼脂平板表面甚至是有大气氧存在的情况下生存的菌种(如脆弱拟杆菌)。但多数厌氧菌皆要求氧化还原电位(eH 梯度)低的环境,为此需同时具备 pH 低、组织破坏、需氧菌代谢产物或氧含量低的情况。有些细菌如微需氧链球菌(microaerophilic streptococci)和其他嗜二氧化碳或难培养细菌,虽非真正意义上的厌氧菌,但由于性质娇弱,有时与厌氧菌纠葛在一起。有些菌属如乳酸杆菌和放线菌属中,既有需氧也有厌氧菌种。

近来由于分类学上的进步,很多厌氧菌已再作分类(表322-2)。所谓"拟杆菌"("*Bacteroides*")最终只用于脆弱拟杆菌(*B. fragilis*)类中的 10 个种,过去考虑为"口腔"拟杆菌和"色素"凝杆菌的菌种,现已列入普雷沃菌属(*Prevotella*)、卟啉单胞菌属(*Porphyromonas*)和其他属。有些嗜二氧化碳、不是真正厌氧的菌种,

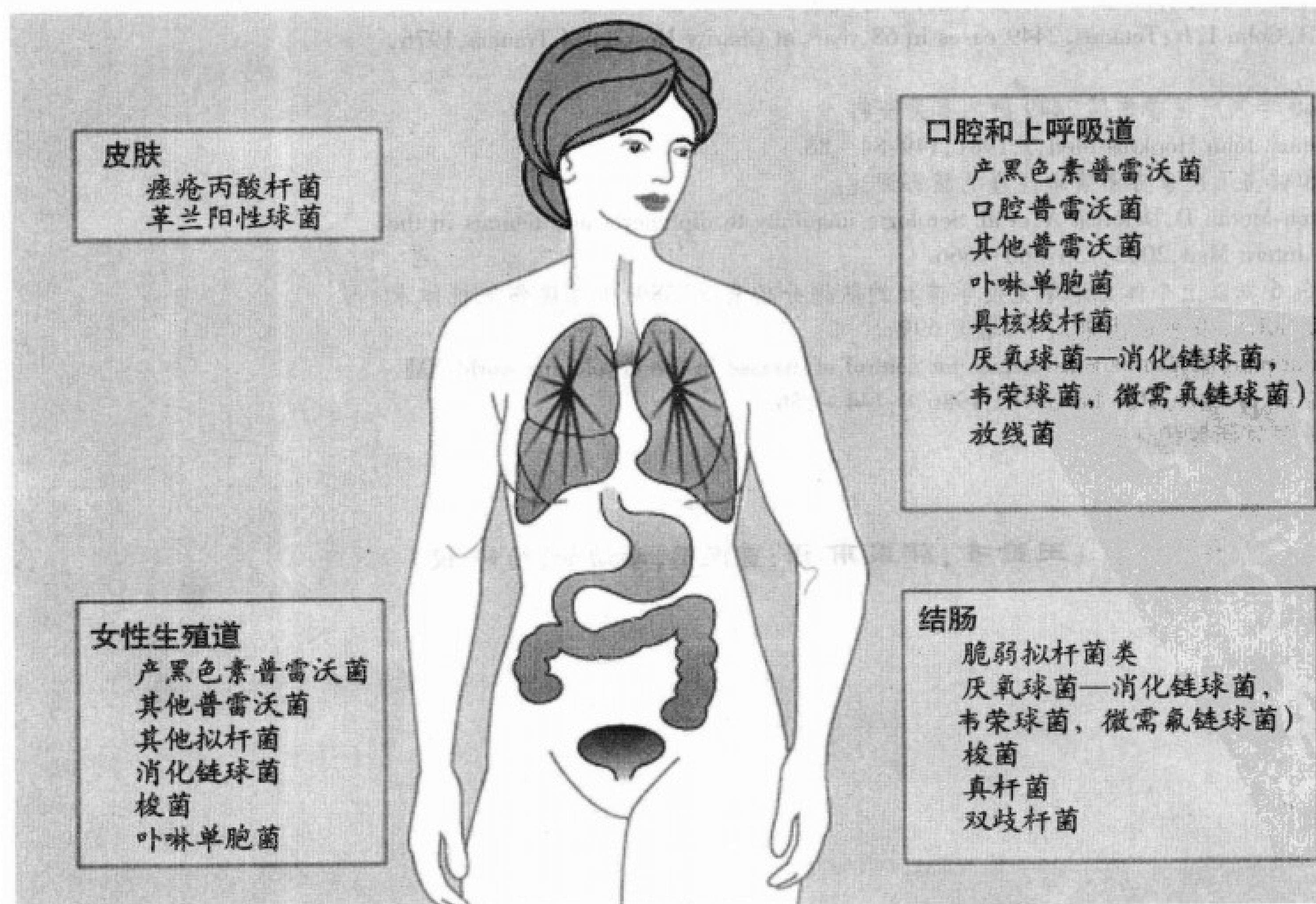


图 322-1 人体一般解剖部位正常菌丛中主要厌氧菌类(仿 Finegold SM, Sutter VL. Diagnosis and Management of Anarobic Infections. Kalamazzo, MI, Upjohn, 1976. Copyright Dr Finegold.)

表 322-1

人类正常微生物丛中各种无芽孢生成厌氧菌所在部位

细菌	皮肤	口腔/呼吸道	胃肠道	生殖泌尿道
放线菌		+		
拟杆菌		+	+	
真杆菌		+	+	
梭杆菌		+	+	
乳酸杆菌			+	+
消化链球菌	+	+	+	+
卟啉单胞菌		+	+	
普雷沃菌		+	+	
丙酸杆菌	+			
韦荣球菌		+	+	

表 322-2

厌氧菌分类

现名	异名/说明
脆弱拟杆菌	脆弱拟杆菌类
粪拟杆菌	脆弱拟杆菌类
吉氏拟杆菌	脆弱拟杆菌类
屎拟杆菌	脆弱拟杆菌类
埃氏拟杆菌	脆弱拟杆菌类
粪便拟杆菌	脆弱拟杆菌类
卵形拟杆菌	脆弱拟杆菌类
多形拟杆菌	脆弱拟杆菌类
普通拟杆菌	脆弱拟杆菌类
单形拟杆菌	脆弱拟杆菌类
纤细弯曲菌	纤细拟杆菌
解脲拟杆菌	新种
二路普雷沃菌	二路拟杆菌
口颊普雷沃菌	口颊拟杆菌(栖牛胃拟杆菌)
牙普雷沃菌	新种[①]
解脲胨普雷沃菌	解脲胨拟杆菌
变黑普雷沃菌	中间普雷沃菌
产黑普雷沃菌	产黑拟杆菌
口腔普雷沃菌	口腔拟杆菌
非解糖卟啉单胞菌	非解糖拟杆菌
牙龈卟啉单胞菌	牙龈拟杆菌
涎液卟啉单胞菌	涎液拟杆菌
具核梭杆菌亚种:具核,多形,梭形	新亚种
坏死梭杆菌	
溃疡梭杆菌	新种
托氏厌氧螺杆菌	新种
沃氏嗜胆菌	新种
沃氏萨特菌	新种
福塞斯拟杆菌	新种
隐蔽拟杆菌	新种
坦氏普雷沃菌	新种
动胶拟杆菌	新种

①原为牙光岗菌(*Mitsuokella dentalis*),见 USB 36(4):566-568,1986;后改入普雷沃菌属(*Prevotella dentalis*),见 USB 45(4):832-836,1995.——译者

表 322-3

不同厌氧菌潜含的毒力因子

毒力因子	菌种
黏着	
荚膜	脆弱拟杆菌类,产黑素普雷沃菌
菌毛/纤毛	脆弱拟杆菌类
	牙龈卟啉单胞菌
血凝素	牙龈卟啉单胞菌
凝集素	具核梭杆菌
侵袭/组织损害	
蛋白酶	坏死梭杆菌
	拟杆菌类
	卟啉单胞菌类
溶血素	多种
纤溶素	脆弱拟杆菌类
	卟啉单胞菌类
神经氨酸酶	脆弱拟杆菌类
	卟啉单胞菌类
抗吞噬细胞	
荚膜	脆弱拟杆菌类
	牙龈卟啉单胞菌
脂多糖	脆弱拟杆菌类
	牙龈卟啉单胞菌,坏死梭杆菌
毒素	
内毒素	脆弱拟杆菌
	坏死梭杆菌
肠毒素	脆弱拟杆菌

仿 Duerden BI: Virulence factors in anaerobes. Clin Infect Dis 1994;18:(Suppl 4):253.

现在认为与弯曲菌属(*Campylobacter*)、嗜二氧化碳噬纤维菌属(*Capnocytophaga*)及其他菌属关系更为密切。此外,还建立了几个新种,接纳病原菌,如沃氏嗜胆菌(*Bilophila wadsworthia*)、沃氏萨特菌(*Sutterella wadsworthensis* 和 *Anaerobiospirillam thomasii*)等。

毒力因子

厌氧菌有多种毒力因子,不同菌种间毒力因子亦有差异(表 322-3)。

厌氧菌病

菌血症

约 85%病人在洁牙或牙科操作后,皆有短暂厌

氧菌性菌血症。厌氧菌所致心内膜炎,已有220例以上报道,一般都伴有解剖异常及瓣膜损害。大多数厌氧菌性菌血症都是间歇性的,与严重腹内感染和女性生殖道感染有关。总的说来,菌血症中约10%是厌氧菌引起的,其中80%只分离到厌氧菌。脆弱拟杆菌类菌血症在死亡率中约占19%,并使住院时间延长16日。

头颈部

牙感染包括牙周病、牙龈炎、急性坏死性溃疡性牙龈炎、局限性青少年性牙周变性(localized juvenile periodontitis)、成人牙周炎、牙髓炎、牙脓肿和拔牙后感染等,都与口腔各种厌氧菌有关。

扁桃体周围脓肿(peritonsillar abscess)是急性扁桃体炎的深在和可能致死性并发症。脓肿可向颈内各潜在间隙甚至纵隔发展,引起颈静脉血栓形成。半数以上病例能分离到厌氧菌,一般是与需氧菌混合培养。其他局部感染如颈筋膜放线菌病(cervicofacial actinomycosis)、Ludwig咽峡炎、坏死梭杆菌(*Fusobacterium necrophorum*)脓毒症并有转移性感染(Lemiere综合征)、颈间隙感染等。虽然急性鼻窦炎和中耳炎一般都是需氧菌感染,但慢性时则常为正常口腔菌丛中的厌氧菌所致。

肺

由于口腔和上呼吸道的正常菌丛即以厌氧菌为主体,而多数肺炎又是口腔本身菌丛吸入所致,因此厌氧菌成为肺的重要病原菌也是不足为奇的,包括吸入性肺炎(院内和院外获得的)、坏死性肺炎、脓胸和肺脓肿等。吸入口腔菌丛,可能是由于意识状态改变、咽下困难或为机械性器材如气管插管所致。口腔卫生不良即可使厌氧菌负荷增加,需氧菌及组织坏死则可使pH减低,亦更有利于厌氧菌的生长。院外获得的吸入性肺炎,90%病例皆与厌氧菌有关,很多病例悉为厌氧菌感染。院内感染的吸入性肺炎,约35%病例能分离到厌氧菌。如对常规吸入性肺炎疏忽了厌氧菌成分的治疗,就需记取厌氧菌形成脓肿的特性。

处理应注意肺的卫生清理和抗菌治疗。由于“口腔拟杆菌类”(普雷沃菌/卟啉单胞菌类)耐药性增加,不宜单用青霉素治疗。备选疗法有青霉素+甲硝唑,β-内酰胺酶抑制剂联合应用,第二代头孢菌素如头孢西丁(cefoxitin)和头孢替坦(cefotetan),卡巴培南(carbapenems),克林霉素+青霉素等。选择抗菌覆盖面时,还必须考虑到微嗜氧链球菌、革兰阳性需氧菌和当地流行的口腔菌丛中革兰阴性成分。院内吸入往往是所有这些微生物的混合体。

腹内感染

由于大肠中厌氧菌数量远远超过需氧菌量(1000:1),因此几乎所有腹内感染中,厌氧菌都起到重要作用。多数脏器(如肝)脓肿、慢性胆囊炎、穿孔性和坏疽性阑尾炎、手术创口感染和脓肿、憩室炎以及任何伴有腹腔粪便污染的感染,都涉及需氧和厌氧菌。脆弱拟杆菌类微生物尤为重要,因为它们有荚膜,能抗拒吞噬作用,对很多常用抗生素亦常耐药,并能促使脓肿形成。此外,还可伴发菌血症和脓毒症。

腹泻

托氏厌氧螺杆菌(*Anaerobiospirillum thomasii*)为革兰阴性螺旋样细菌,能活动,两端有鞭毛。已从无症状的猫、狗粪便中分离到此菌,并可由此传给人类。此菌亦可发生菌血症。

脆弱拟杆菌虽是正常肠内菌丛的组成,但其产肠毒素菌株也能引起人类和动物的腹泻,并可发生菌血症。

妇产科感染

与厌氧菌有关的妇科疾病,均见表322-4。细菌性阴道病(bacterial vaginosis)与正常阴道厌氧菌丛紊

表322-4

妇产科常见厌氧菌感染

脓肿	子宫旁组织炎
盆腔脓肿	盆腔蜂窝织炎
外阴阴道脓肿	盆腔血栓性静脉炎
阴道穹隆脓肿	细菌性阴道病
输卵管卵巢脓肿	输卵管炎
前庭大腺(Bartholin腺)脓肿	绒毛膜羊膜炎
尿道旁腺(Skene腺)脓肿	IUD相关感染
子宫内膜炎	盆腔放线菌病
子宫肌炎	流产后脓毒症

(IUD=宫内节育器。——译者)

表 322-5

提示厌氧菌感染的线索

黏膜附近的感染
创口或分泌物有恶臭
组织中有气体或捻发音
与坏死组织或恶性损害相关的感染
菌血症并有黄疸
革兰染色形态符合厌氧菌
“硫黄”颗粒(放线菌病)
人或动物咬伤后感染
牙感染
腹腔或盆腔手术后感染
常规细菌培养无细菌生长(特别是革兰菌染色已发现细菌而培养阴性时)
瘘管、窦道
任何脓肿
气性坏疽或坏死性筋膜炎的典型临床表现
对厌氧菌无作用的药物(如 SMZ-TMP、氨基糖苷类、较老喹诺酮类)治疗无效

仿 Finegold SM, Anaerobic Bacteria in Human Disease. New York, Academy Press, 1977, p. 42.

乱有关,约占所有阴道炎的45%。女大学生中约20%有之,而在性病诊所就医的妇女中,可达45%。可根据凝胶样有臭味的阴道分泌物、阴道 pH >4.5、有“线索细胞”(clue cells)和阴道分泌物加10% 氢氧化钾溶液后出现的鱼样胺味而作出诊断。细菌性阴道病还可与胎膜早破、绒毛膜羊膜炎、产后子宫内膜炎、阴道穹隆蜂窝织炎(vaginal cuff cellulitis)和流产后盆腔炎症性病变等有关。输卵管卵巢脓肿(慢性盆腔炎并发症)培养有厌氧菌生长的病例可达85%。

表 322-6

可用于厌氧菌培养的标本

可用标本
一切抽吸物:脓肿、关节、肺、脓胸、耻骨上(膀胱尿)、脑、鼓膜切开、经皮腹腔或盆腔穿刺
组织活检
蜂窝织炎清创后的浅表碎屑
胆汁
未被正常菌丛污染的手术标本
气管穿刺取得的痰液
后穹隆穿刺液
胃窦穿刺
深龈袋
不适用标本
痰
排出的尿
鼻分泌物
粪便/腹泻便
阴道分泌物
浅表创口
黏膜

皮肤和软组织感染

糖尿病者

有恶臭的足部感染,是糖尿病患者住院治疗的最常见感染性病因。现知在这些感染中,厌氧菌作用当居50%以上。如有厌氧菌,感染情况常较重,特别是伴有血管供血不足和组织坏死以及终将导致截肢的感染。此外,如有发热、创口长期存在、软组织有捻发音、有恶臭、有脓肿存在以及此前有过抗生素治疗等情况,更易涉及厌氧菌感染。

咬伤

动物咬伤创口感染(第356章),约65%有厌氧菌存在,特别是咬伤较重、伴有组织坏死或脓肿形成时。这些厌氧菌,是咬人动物口腔菌丛的组成部分。因此常规细菌学检查可能很难做出鉴定。它们大多对青霉素/氨苄西林易感。除厌氧菌外,多杀巴斯德菌、中间葡萄球菌、金黄色葡萄球菌和链球菌等,也是可能的病原菌。

人类咬伤包括咬合伤和拳击伤,常比动物咬伤更为严重。约55%人类咬伤创口都能分离到厌氧菌,而且产生β-内酰胺酶和抗青霉素的较多,伴发脓毒性关节炎和骨髓炎的也较多。选择经验性抗菌治疗时,必须

表 322-7

厌氧菌感染的一般治疗原则

消灭死腔
清创
引流
冲洗
尽量提供充分血液循环
清除异物
抗菌治疗
针对最可能的病原菌用药:根据感染所在部位,并考虑该处正常菌丛
选择适当用药途径,以利吸收
应能透入感染部位
剂量应考虑局部组织可达适当水平,病人体重及肝肾功能
疗程符合病情需要
分离菌株测试药敏,引导治疗

表 322-8

厌氧菌感染的一般治疗原则

细菌	抗菌药							
	青霉素	β-内酰胺酶†	头孢西丁	头孢替坦	亚胺/美洛/厄他培南	莫昔沙星	克林霉素	甲硝唑
脆弱拟杆菌	-	+	+	+	+	+	V	+
多形拟杆菌	-	+	V	V	+	V	V	+
脆弱拟杆菌类其他菌种	-	+	V	V	+	+	V	+
普雷沃菌	V	+	+	+	+	+	+	+
具核梭杆菌	V	+	+	+	+	V	+	+
坏死梭杆菌	+	+	+	+	+	V	+	+
卟啉单胞菌	+	+	+	+	+	+	+	+
消化链球菌	+	+	+	+	+	+	+	V
痤疮丙酸杆菌	+	+	+	+	+	+	+	-
韦荣球菌	+	+	+	+	+	+	+	+
放线菌	+	+	+	+	+	+	+	-

* 根据不同实验室以不同方法所作体外药敏试验资料。
† β-内酰胺酶抑制剂与β-内酰胺组合(如替卡西林/克拉维酸,氨苄西林/舒巴坦,哌拉西林/他巴克坦)。
+ =敏感; - =耐药; V=不定。

考虑到厌氧菌合并啮蚀艾肯菌(*Eikenella corrodens*)、链球菌、金黄色葡萄球菌和嗜血杆菌等感染的可能。

坏疽

坏疽(gangrene)即表明坏死,发展常甚迅速,最常见于皮肤和软组织。已有几种类型"感染性坏疽"的报道,但单由临床情况有时很难区分。它们是:

1. **气性坏疽**(gas gangrene),除产气梭菌(*C. perfringens*)及其他梭菌外,有时也有其他厌氧菌涉及。
2. **进行性细菌性协同性坏疽**(progressive bacterial synergistic gangrene),常涉及微需氧链球菌、消化链球菌以及金黄色葡萄球菌和肠杆菌之类需氧菌。
3. **协同性坏死性蜂窝织炎**(synergistic necrotizing cellulitis),为需氧菌和厌氧菌(如脆弱拟杆菌、消化链球菌)的混合感染。糖尿病可能为其诱因。蜂窝织炎疼痛剧烈,可有捻发音,排出物有恶臭。
4. **Fournier 坏疽**是阴囊和会阴部严重感染,以阴囊疼痛和发红起病,迅速发展为坏死和坏疽,可致组织腐脱。糖尿病者发生较多,可与外伤有关。

诊断和治疗原则

何时应想到厌氧菌感染,有关线索见表 322-5。应注意收集可用的适当样本(表 322-6),并加标明。

治疗的一般原则见表 322-7。除抗菌治疗外,及时引流和手术清创一般也是成功治疗所必需的。临床重要厌氧菌的药敏情况见表 322-8。

推荐阅读

Aldridge KE, Ashcraft D, O'Brien M, et al. Bacteremia due to *Bacteroides fragilis* group: Distribution of species, beta-lactamase production, and antimicrobial susceptibility patterns. Antimicrob Agents Chemother, 2003, 47: 148-153.

作者等的研究表明脆弱拟杆菌类微生物,对甲硝唑、β-内酰胺类抗生素与β-内酰胺酶抑制剂联合应用、卡巴培南和曲伐沙星等几皆敏感(≥93%),但仍建议作药敏测试。

Golan Y, McDermott LA, Jacobus NV, et al. Emergence of fluoroquinolone resistance among Bactereoides species. J Antimicrob Chemother, 2003, 52: 208-213.

本文证实近来分离到的拟杆菌中,对氟喹诺酮类药物耐药性的发生率已甚高。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,常宝珍,杨婷 校)

第 323 章
肠道感染绪论

Herbert L. DuPont

肠道感染(enteric infections)是仅次于呼吸道感染而居第二位的常见医疗问题。在某些群体中,肠道感染高度流行,如热带发展中国家的营养不良儿童(肠道感染为儿科重要死亡原因)、日托站中婴儿、监管单位的智残人员、同性恋男子以及从欠发达地区观光归来的人士("旅行者腹泻")。

接待肠道感染的病人,须根据流行病学(表 323-1)和临床特征(表 323-2),决定正确的诊断途径。要通过深思熟虑,肯定已作出正确的鉴别诊断和有关检查。近期曾去北美山区旅游的人,应想到蓝氏贾第虫(*Giardia lamblia*)的可能。去俄罗斯特别是圣彼得堡旅游的人,发生细小隐孢子虫(*Cryptosporidium parvum*)和蓝氏贾第虫的可能性增加。热带欠发达地区旅游期间或其后发生的腹泻,应想到细菌性肠道病原体。到尼泊尔旅游后发生腹泻,应想到环孢子虫(Cyclospora)感染。

特定食物或水源性感染不能轻易妄断,除非共同接触者中已有多起病例发生。此时潜伏期长短常有助于病原诊断:潜伏期 <8 小时,可能为金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)或蜡状芽孢杆菌(*Bacillus cereus*)食物中毒,>8 小时可能为肠道感染。根据病人的临床表现(表 323-2),也可能作出疑似诊断。正在接受抗菌药治疗,或新近完成抗菌疗程,以及腹泻有时伴有发热及痢疾征象的病例,应想到艰难梭菌(*Clostridium difficile*)。与日托中心婴儿密切接触的人,要想到一些可见于这类情况的病原体。此外,同性恋男子的肠道感染,可能是通过粪-口途径(同性恋者中极为常见,此时大便中可能有多种病原体)、接纳性肛交或因肠道免疫已受抑制(如由于获得性免疫缺陷综合征〈艾滋病〉)等情况获致的。

肠道感染综合征可根据临床表现分为5类,即发热性系统性疾病(伤寒)、急性水泻(小肠分泌性病变)、剧烈吐泻(胃肠炎)、多次排出少量脓血便(痢疾)以及持续2周以上的腹泻(持续性腹泻病)等。主要综合征及其预期病因见表 323-2。诺瓦克病毒(Norwalk virus)已成为美国水源和食物源性胃肠炎的主要病原。弯曲杆菌(*Campylobacter*)是工业化国家报告较多的肠道病原体,也是 Guillaine-Barré 综合征被鉴定到的最重要病原。大肠杆菌(*Escherichia coli*)0157:H7 及其他产生志贺毒素的血清型,是儿童

表 323-1

与肠道感染病原鉴定有关的重要流行病学特征

流行病学特征	病因提示
北美山区旅游	蓝氏贾第虫
俄罗斯(特别是圣彼得堡)旅游	隐孢子虫,蓝氏贾第虫
尼泊尔旅游	环孢子虫
从工业化地区到热带、亚热带欠发达地区旅游	产肠毒素性大肠杆菌,志贺菌,沙门菌(包括伤寒杆菌),其他细菌性病原体,蓝氏贾第虫,环孢子虫,隐孢子虫
有伴随病例(暴发性流行)	根据潜伏期和临床特征(表 323-2)决定可能病原
住院病人近2周来应用抗生素	艰难梭菌
接触日托中心	各种肠道病原体,常见的如蓝氏贾第虫、隐孢子虫、志贺菌、轮状病毒等
同性恋男子腹泻	由粪-口途径传播的各种病原体;有直肠炎者,考虑淋球菌、沙眼衣原体、单纯疱疹或梅毒螺旋体;有艾滋病者,须考虑各种病原,特别是隐孢子虫、微孢子虫、环孢子虫、沙门菌、空肠弯曲菌、艰难梭菌、鸟-胞内分枝杆菌复合菌组、巨细胞病毒等

表 323-2

肠道感染的临床特征

临床表现	可能病原体	特殊考虑
伤寒	伤寒沙门菌，肠炎沙门菌，弯曲菌，志贺菌，小肠结肠炎耶尔森菌	血培养；一般需用抗生素
急性水泻	任何病原体皆可致水泻，考虑霍乱弧菌，大肠杆菌，志贺菌，沙门菌，空肠弯曲菌	补充液体和电解质矫治脱水至关重要
胃肠炎	病毒(轮状病毒或小圆病毒)，肠毒素所致疾病(金黄色葡萄球菌，蜡状芽孢杆菌)	如为流行性，潜伏期长短可以提示病原
痢疾	志贺菌，空肠弯曲菌，沙门菌，肠出血性(01570:117)或肠侵入性大肠杆菌，嗜水气单胞菌，副溶血弧菌，小肠结肠炎耶尔森菌，溶组织阿米巴，炎症性肠病	大便培养，有时须作寄生虫检查；溶血－尿毒综合征时可伴有大肠杆菌 01570:117 或痢疾志贺菌 1 型所致腹泻
持续性腹泻(≥2 周)	蓝氏贾第虫，小肠细菌过度增生，细菌性腹泻，乳糖酶缺乏，Brainerd 腹泻	便培养和寄生虫检查；经验性抗蓝氏贾第虫治疗可能有益；不吃牛奶；有喝生牛奶及未经处理水(井水或地表水)史者，提示 Brainerd 腹泻

表 323-3

腹泻的非感染性病因

跑步	细菌增生
粪便嵌塞	热带型口炎性腹泻
药物和缓泻剂	乳糜泻
肠饲	疱疹样皮炎
照射	Whipple 病
胰功能障碍	甲状腺毒症
肠淋巴管扩张	肾上腺功能障碍
食物性(特别是营养食谱)	人为腹泻
肝硬化和胆道梗阻	炎症性肠病
糖尿病性腹泻	食物过敏
酒精中毒	类癌
胶原性结肠炎	绒毛状腺瘤
VIP 瘤	肠易激综合征
系统性肥大细胞病和嗜酸性粒细胞增多性胃肠炎	

VIP = 血管活性肠多肽。(译者)

食物和水源性结肠炎以及溶血－尿毒综合征(hemolytic-uremic syndrome)的重要病原。肠道感染病人，单由临床表现大多不能确定病原。实验室检查常有助益，特别是对病情较重的病例，可以协助确定病因，提出正确治疗计划。

急性和持续性腹泻的散发病例，并不都是感染性因素引起的，可能要考虑到的部分非感染性腹泻病因，归纳如表 323-3。

治疗

腹泻治疗应按临床症候行事。急性水泻和胃肠炎以及各种形式肠道感染伴有任何程度脱水时，皆应口服补液和补充电解质。但对伤寒及痢疾，则须应用抗菌药。儿童中下痢性腹泻如发热不重，就不要用抗生素，以防诱发溶血-尿毒综合征。但对特异病原体所致腹泻，常需应用抗生素，如志贺菌病，沙门菌病，阿米巴病，环孢子虫病，等孢子球虫病(isosporiasis)等。持续性腹泻病人，应先追查病因，再为拟定治疗方案。

推荐阅读

Bartle JG. Antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med, 2002, 346:334－339.
与艰难梭菌有关和无关的抗生素相关性腹泻的简要评述。
Field M. Intestinal ion transport and the pathophysiology of diarrhea. J Clin Invest, 2003, 111:931－943.
有关肠内离子转运生理和病理生理的精彩论述。

(王贤才，郭聚甫 译；曾汉英，杨婷 校)

第324章
伤　寒

Thomas Butler
W. Michael Scheld

定义

伤寒(typhoid fever)是伤寒沙门菌(伤寒杆菌)(*Salmonella enterica serotype typhi*)所致细菌性疾病,特征为长期发热、腹痛、腹泻、谵妄、玫瑰疹、脾大以及有时合并肠出血与肠穿孔。肠热症(enteric fever)与伤寒为同义语,偶亦可为肠沙门菌肠炎血清型副伤寒A或B生物血清型(*S. enterica* serotype *enteritidis* bio-serotype paratyphi A or B)所致。

病原

伤寒杆菌为革兰阴性可动杆菌,属肠杆菌科(Enterobacteriaceae)。有鞭毛(H)抗原、细胞壁(O)多糖抗原(09或012)和荚膜上的多糖毒力(Vi)抗原。血清学特异性来自O抗原多糖侧链,也是细菌毒力所必需的,因为除肠沙门菌伤寒血清型和肠沙门菌肠炎血清型副伤寒A/B生物血清型外,其他沙门菌是不能对人类引起肠热症的。近来已对多重耐药性肠沙门菌伤寒血清型菌株(1993年从越南分离到)完成全基因测序,发现它与肠沙门菌鼠伤寒血清型(serotype *typhi*)及大肠杆菌(*Escheric coli*)基因组几为共线性(collinear),但与大肠杆菌不同,肠沙门菌伤寒血清型有几个大的插入(insertions),称为**近期横向获得性致病岛**(pathogenicity islands of recent horizontal acquisition)。另一值得注意的特征是有204个假基因(pseudogenes)出现,大多是由单一移码或终止密码子灭活的,提示新近发生能使肠沙门菌伤寒血清型更快适应它的唯一宿主人类。作过基因组分析的菌株还含有两个质粒,较大结合物编码多重耐药性,另一则与鼠疫耶尔森菌(*Yersinia pestis*)中毒力相关质粒为同源性。

发生率和患病率

由于污水和水处理体系的建立,发达国家伤寒已近绝迹,但在发展中国家,仍为一常见疾病。由于在卫生资源短缺地区,伤寒病人更多在门诊治疗,估计诊断也不是很肯定的,很难得到可靠资料,但印度德里年发生率已增至980例/10万人口。据1995年世界卫生组织(WHO)的最好估计,每年约有新伤寒1600万例,死亡约60万人。大多发生在亚洲、印度次大陆,其次是非洲和拉丁美洲。1996和1997年塔吉克斯坦报告的暴发性流行中,受累人数在10 000人以上。美国每年诊断伤寒约800例,其中半数以上是近期出国旅游者,在国外罹得此症。

流行病学

各年龄成人和儿童无论男女,对伤寒感染的易感性似均相同。在发展中国家,多见于学龄儿童和青年。获得性免疫虽能提供一些保护,但复感亦已证实。一年四季都可发生伤寒。

传播是通过污染的水和食物,经粪-口途径发生。社会上人类感染的主要来源是无症状粪便带菌者和病中及恢复期病人。女性和高龄男子更易成为慢性粪便带菌者,这是因为胆囊炎宿疾,使慢性感染得有藏匿之处。伤寒杆菌能抗干燥和冷却,因此能在干燥污物、水、食品和冰中长期生存。

伤寒杆菌 Vi 噬菌体分型，流行病学用于追溯伤寒病人的带菌者及食物性疫源。流行时可有多种噬菌体型存在，一次流行可能是几种噬菌体型引起的。除噬菌体分型外，脉冲场凝胶电泳（pulse-field gel electrophoresis）和核糖分型（ribotyping）也可用于突发事件检查，追踪疫区流行菌株。

发生机制和病理

伤寒杆菌吃进后，在胃酸中幸能存活的细菌进入小肠，在此侵入黏膜，进入回肠集合淋巴结（Peyer's patches）和肠系膜淋巴结的单核吞噬细胞中。接种菌量至少需达 10^5 才能致病，接种菌量 $>10^7$ 时，一般都会发病。细菌能在胃酸屏障中生存是形成感染的关键，可使盐酸丢失的情况，如高龄，曾作胃切除，服用 H_2 受体拮抗剂或质子泵抑制剂，以及近期曾受幽门螺杆菌感染等，都可使构成沙门菌感染的菌量减低。潜伏期 8～28 日（一般 7～14 日），决定于接种量大小和宿主免疫状况。细菌在单核吞噬细胞中繁殖，并通过血流到达脾、肝和骨髓，在巨噬细胞中继续繁殖。最早的发冷发热症状（表 324-1）与菌血症有关。脾、肝、骨髓、集合淋巴结（主要在回肠末端）和皮肤，皆有以单核细胞浸润、增生和局灶性坏死为特征的炎症反应。单核白细胞局灶性聚集，是为"伤寒小结"（typhoid nodules）。发热及其他体质症状可能是由于细胞因子的释出，包括受染单核细胞释出的肿瘤坏死因子和白介素-1。肠道症候是集合淋巴结增生及其上覆黏膜溃疡所致，由此引起疼痛、腹泻、出血和穿孔。

虽然非伤寒沙门菌性菌血症与艾滋病（AIDS）的相关性，在早期流行报告中已提到，但伤寒与人乳头免疫缺陷病毒（HIV）感染如何相互作用，现仍未详。倒是组织相容性主复合体Ⅱ、Ⅲ类等位基因与越南伤寒的关系，已被肯定，即 HLA-DRB1*0301/6/8，HLA-DQB1*0201-3，TNFA*2（－308）等；而 HLA-DRB1*04，HLA-DQB1*0401/2，TNFA*1（－308）等则与抗病性有关。

临床表现

起病最初几天，非特异性病状如发热、发冷、头痛等都甚轻，典型病例在 1 周中病情即渐加重，可致虚脱。病情发展是逐步发生的，历时 1～3 周（表 324-1），但出现时间亦可有变。早期发热、腹痛和虚脱等症状，可持续整个病程，未治病例将持续 1 月以上。腹痛见于半数以上病例，常为弥漫性，或局限于右下腹部，回肠末端。腹泻约见于 1/3 病例，为水便或半固态。黑便发生较少。浅肤色病人，半数以上可见玫瑰疹（rose spots），肤色黯黑者则常难发现（如总共 5%～30% 病例）。皮疹最常见于肩和胸、腹，肢体罕见。皮疹为红斑或丘疹性损害，直径 2～4 mm，压之褪色，但亦可为出血性。很多病人出现行为和意识异常，超出系统性病变的程度，常见的如"中毒性"凝视、谵妄、失音、昏迷等。儿童常致惊厥。黄疸则罕有之。

约 5% 病例发生肠出血或穿孔，一般是在起病第 2 周后。出血是由于回肠溃疡，可以黑便出现，亦可为鲜红血便。活跃出血虽少见，但有时成为致死病因（<2% 病例）。肠穿孔（住院病例的 1%～3%）表现为腹痛、腹胀和压痛突见加重，肠鸣减弱，腹部放射线检查常能发现游离气体。穿孔往往是经过数日治疗，病情已开始好转时意外发生的。伤寒的其他并发症还有肺炎（与其他细菌的共同感染）、心肌炎、急性胆囊炎和急性脑膜炎等。

氯霉素治疗病例中，约 10%～20% 复发，即在治疗结束 7～14 日后典型症状再次出现，但病情常较初发时轻。平均死亡率已不到 1%，特别是在"发达"国家，但不同住院病人间，差异亦大，如巴基斯坦和越南约 2%，而巴布亚－新几内亚和印度为 30%～50%。

表 324-1

伤寒典型症状与体征的演变

病程	症状	体征	病理
第 1 周	发热发冷渐重并为持续性；头痛，	腹部压痛	菌血症
第 2 周	皮疹，腹痛，腹泻或便秘，谵妄，虚脱	玫瑰疹，脾大，肝肿大	皮肤单核细胞性血管炎，回肠集合淋巴结增生，脾和肝中伤寒小结
第 3 周	肠出血和穿孔并发症，休克	黑便，麻痹性肠梗阻，腹肌紧张，昏迷	集合淋巴结上溃疡形成，穿孔及腹膜炎
第 4 周及以后	症状消失，复发，体重减轻	急性病情再现，恶液质	胆囊炎，慢性粪便带菌者

诊断

诊断以血培养(成人最好≥15 mL)分离肠沙门菌伤寒血清型为宜,病初2周多数病例皆可获得阳性结果。尿、便培养的阳性率较低,但仍应进行,以提高诊断效果。骨髓培养敏感性最高,阳性率几达80%~95%,细菌学诊断至关重要,此前已作抗生素治疗的病例亦可作此检查。十二指肠拉线试验培养胆汁,在伤寒病人中亦已试用并取得成功。

Widal试验检测肠沙门菌伤寒血清型菌体(O)和鞭毛(H)抗原的凝集抗体,是广为应用的血清学诊断方法。O凝集素效价>10:80或增长4倍以上,支持伤寒诊断,H凝集素则更多是非特异性的,与过去其他细菌感染所致免疫有关。血清学诊断意义有限,因为流行区常有假阳性结果,而有些已由细菌学检查证实的伤寒病例,血清学检查亦可出现假阴性结果。DNA探针和聚合酶链反应(PCR)检查血中肠沙门菌伤寒血清型的作用虽已肯定,但尚难普遍应用。便样Vi凝集反应可以发现慢性带菌者。

其他实验室检查所见如程度不一的贫血,白细胞计数正常或减低,杆状核百分数增多等。血小板常减少,可见弥散性血管内凝血症候。肝功能试验常见转氨酶和胆红素水平增高。肾衰竭为罕见并发症。腹泻病人便中可见白细胞。

鉴别诊断须注意病人是在疫区罹得此项感染。从发展中国家旅游归来的病例,常见感染有疟疾、肝炎、伤寒、登革热、布鲁菌病、内脏利什曼病、阿米巴性肝脓肿、志贺菌病、非伤寒性沙门菌病、钩端螺旋体病等。美国必须考虑的是来自尿路、胃肠道或胆囊的菌血症,以及流感、传染性单核细胞增多症、脑膜炎球菌血症、粟粒性结核、细菌性心内膜炎等。

治疗

氯霉素自1948年问世以来,迄今仍为治疗伤寒的首选药物,因为尚无其他药物比氯霉素治疗收效更快和更为可靠。氯霉素口服剂量为50~75 mg/(kg·d),4次分服,6小时1次。热退及临床改善后,可减为30 mg/kg/d,完成14~21日疗程。不能口服的病人,可以同量静脉注射,待能口服后再改予胶囊。

遗憾的是,带有100 000~120 000 kD IncHI质粒的多重耐药菌株,近年来已在世界各地出现,造成对氯霉素特别是主要后备药如氨苄西林和TMP-SMZ等的耐药。抗头孢曲松亦有报道,虽属罕见,但是抗氟喹诺酮肠沙门菌伤寒血清型的增多(一般是由83和87号位DNA解旋酶点突变所致),肯定是一个世界性重大公卫问题,特别是在亚洲。

尽管已有此趋势,喹诺酮类仍不失为伤寒的最有效药物,即使只是短程治疗(如3~7日疗程)。一般不到4日即可清热,治愈率在96%以上,发生粪便持久带菌和复发的不到2%。虽然儿童中的问题大体已经解决,而作为非专利药的喹诺酮类,也在亚洲市场居于有利地位(如价格低廉),但诱导抗喹诺酮肠沙门菌伤寒血清型的问题仍须重视。虽然如此,伤寒初治,现仍推荐喹诺酮(如环丙沙星或氧氟沙星,但非萘啶酸和诺氟沙星),大剂量[氧氟沙星20 mg/(kg·d)]7~14日。无耐药株的疫区,氯霉素、阿莫西林及TMP-SMZ仍可应用。如考虑喹诺酮耐药,可用阿奇霉素(azithromycin)或第三代头孢菌素如头孢噻肟(cefotaxime)静注或头孢克肟(cefixime)口服,但价格不菲。重型伤寒病人如需注射治疗,喹诺酮类仍为首选,其次是头孢噻肟和头孢曲松,疗程皆为10~14日。以上各疗法近来都已有备用方案公布。

脱水、厌食和腹泻病人,应静脉输注盐水,注意电解质和酸碱平衡紊乱。肠出血活跃者,应予输血;幸甚罕见。疑已穿孔者,应拍腹片追查游离气体和腹水;尽早开腹,缝合穿孔。

有些谵妄、昏迷或休克的高危病人,除抗生素外,加用大剂量地塞米松可使死亡率减低。剂量开始可用3 mg/kg,以后1 mg/kg 6小时1次,共48小时。加用这种疗法时须十分小心,因为激素可以掩盖穿孔症候。解热剂如阿司匹林亦须慎用,因有时可使血压明显减低。

伤寒复发病人,应像初次发作时同样治疗。慢性粪便带菌者(无症状排菌1年以上)应给予大剂量氨苄西林或阿莫西林100 mg/(kg·d),加丙磺舒(probenecid)30 mg/(kg·d)3月。TMP/SMZ亦有效。多重耐药感染病人,可用环丙沙星(如750 mg每日2次共28日)或其他喹诺酮类药物。胆石及胆囊炎病人可能须作胆囊切除术以清除带菌状态。氯霉素对慢性带菌状态既无预防亦无治疗作用。

预后

前抗生素时期,伤寒病死率约12%,氯霉素问世

以来，已减至约4%。但在发展中国家，虽已应用抗生素，病死率仍在10%以上，而发达国家已减至1%以下。以氯霉素或其他有效药物治疗后，多数病人皆可在4～7日后退烧。前抗生素时期，恢复病人中约10%复发，氯霉素治疗未使复发率减低，但其他药物治疗下，复发似已减少（<3%）。肠出血及穿孔约见于5%病例，这也是抗生素治疗不能防止的。因此有时病人是在治疗退烧期间发生出血或穿孔。只约1%～3%病例恢复后成为慢性粪便带菌者。

预防

到发展中国家旅游，应避免饮用未经处理的水、饮料、加冰、去皮水果及其他未熟制食品。美国人因国际旅游而发生伤寒的总风险每10 000次旅游中不到1例，但到高危地区如印度和巴基斯坦旅游，发生伤寒的概率约每10 000次旅游中4例。希望得到免疫保护的旅游者，可予伤寒活疫苗Ty21a口服，隔日1个胶囊，共4胶囊（如第1，3，5，7日口服），或伤寒Vi多糖疫苗1剂肌肉注射，以后必要时每2年强化1次。但这些疫苗都只能提供部分保护，因此接种者仍须注意饮食防范。多糖抗原与蛋白络合制就的疫苗，2岁以下婴儿有效，按此原理已制成一种新的改良Vi疫苗，与非毒性铜绿假单胞菌外毒素A结合，近来试验保护作用达91.5%。传统控制伤寒的方法是对恢复期病人追查大便培养，如为阳性，应向当地卫生部门报告。对非输入性伤寒病人应作有关调查，鉴定可能的食物疫源及与慢性带菌者接触情况。亚洲和非洲多重耐药伤寒的出现令人震惊，改良水质和卫生状况虽很必要，短期内恐难实现。控制对策包括应用新药和联合用药，疫区广泛应用疫苗等，都须郑重考虑。

推荐阅读

Bhan MK, Bahl R, Sazawal S, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and increased risk of typhoid fever. J Infect Dis, 2002, 186: 1857－1860.

曲门螺杆菌感染与伤寒常同时发生，前者诱导胃酸缺失，似可使伤寒的发病风险增加。

French RW Jr, Nakhla I, Sultan Y, et al. Azithromycin versus ceftriaxone for the treatment of uncomplicated typhoid fever in children. Clin Infect Dis, 2000, 31: 1134－1138.

阿奇霉素和头孢曲松治疗儿童伤寒都有效，只是费用不菲，但可用于儿童抗喹诺酮伤寒的治疗。

House D, Wain J, Ho VA, et al. Serology of typhoid fever in an area of endemicity an d its relevance to diagnosis. J Clin Microbiol, 2001, 39: 1002－1007.

伤寒地方流行区血清学诊断的应用。

Lin FYC, Ho VA, Khiem HB, et al. The efficacy of *Salmonella typhi* Vi conjugate vaccine in two- to five-year old children. N Engl J Med, 2001, 1263－1269.

Vi毒力决定簇与非毒性重组铜绿假单胞菌外毒素A结合的新疫苗，用于越南2～5岁儿童，预防伤寒有效。对2岁以下幼儿，可能也有免疫作用，这是现有疫苗难以企及的。

Luxemburger C, Chau MC, Mai NL, et al. Risk factors for typhoid fever in the Mekong Delta, southern Vietnam: A case-controlled study. Trans R Soc Trop Med Hyg, 2001, 95: 19－23.

越南湄公河三角洲伤寒危险因素，包括室外制作食物，吃街头摊贩食品，饮污染水，居住和个人卫生状况不良，与新患伤寒者亲密接触，近期应用抗菌药等。

Parkhill J, Dougan G, James KD, et al. Complete genome sequnce of a multidrug resistant *Salmonella enterica* serotyoe *typhi* CT18. Nature, 2001, 413: 848－852.

报告肠沙门伤寒血清型（CT18）多重耐药菌株全基因组序列，该基因组有4 809 037对碱基，约4599编码序列。如本章所述，序列分析是洞悉发病机制和治疗的独特途径。

Parry CM, Hien TT, Dougan G, et al. Typhoid fever. N Engl J Med, 2002, 347: 1770－1782.

有关伤寒的精彩评述，讨论伤寒的近来发展趋势，病原体耐药问题，以及抗菌治疗的选项等。

Sinha A, Sazawal S, Kumar R, et al. Typhoid fever in children age less than 5 years. Lancet, 1999, 354: 734－737.

在卫生资源不足地区，5岁以下儿童伤寒可能存在诊断疏漏问题，应引起注意。

（王贤才 译；宁敏磊，杨婷 校）

第325章
伤寒以外的沙门菌感染

Keith S. Kaye
Donald Kaye

定义

沙门菌(*Salmonella*)是肠杆菌科(Enterobacteriaceae)中的一属,对人类和动物都能引起临床病变,亦可形成无症状的肠道带菌状态。有一种分类体系是把所有沙门菌看作一个种(species):猪霍乱沙门菌(*Salmonella enteritica*)(有人是用肠炎沙门菌〈*S. enteritica*〉的种名),包括2000以上血清型。各血清型再按种名命名,如猪霍乱沙门菌鼠伤寒血清型(*S. choleraesuis* serotype *typhimurium*)。本章以后将要采用的是较常用也是比较简便的命名系统,即把每一血清型看作一个不同的种(如鼠伤寒沙门菌等)。

人类沙门菌感染的最常见临床症候是小肠结肠炎(enterocolitis),而以腹泻为其主要症状。有些病人为菌血症(bacteremia)而无胃肠症候。菌血症可致骨髓炎(osteomyelitis)、细菌性动脉瘤及其他局限性感染。伤寒沙门菌只对人类致病,引起肠热症(enteric fever);伤寒沙门菌所致肠热病,即为伤寒(typhoid fever),其他沙门菌所致肠热症,则为副伤寒(paratyphoid fever)。

隐性及显性感染后,可能发生无症状性肠带菌状态,持续时间不一。多数带菌者都是暂时性的,慢性带菌状态是指持续1年以上的带菌状态,常为永久性,最常见的原因则是胆囊的持续感染。除伤寒沙门菌感染皆与人类带菌者有关外,大多数沙门菌感染都来自受染动物制备的食品(蛋类,家禽,肉类,乳类)。

病原

沙门菌是不形成芽孢的革兰阴性可动杆菌,可由生化试验与其他肠杆菌科细菌区别。能发酵葡萄糖,麦芽糖和甘露醇,但不能使乳糖和蔗糖发酵。几乎所有沙门菌都能由发酵产生酸和气体。但以上一般规律也有例外,并可借此而协助鉴别,即伤寒沙门菌不产生气体,鸡-鸡瘟沙门菌(*S. gallinarum-pullorum*)不能活动。此外,还已分离到能发酵乳糖的沙门菌株。

利用菌体(O)和鞭毛(H)抗原,沙门菌已鉴定出2000种以上血清型;菌体抗原由脂多糖构成,是细胞壁组分。根据O抗原可分出A,B,C_1,C_2,D,E等6个血清群。一些重要血清型及共血清群是伤寒沙门菌(D群),猪霍乱沙门菌(C_1群),鼠伤寒沙门菌(B群),肠炎沙门菌(D群)。

肠炎沙门菌和鼠伤寒沙门菌是人类疾病的最常见病原,从人类分离到的沙门菌株,二者几占50%。其他常分离到的菌株还有海德堡沙门菌(*S. heidelberg*)、慕尼黑沙门菌(*S. meunchen*)、哈达尔沙门菌(*S. hadar*)、纽波特沙门菌(*S. newport*)、阿哥拉沙门菌(*S. agona*)、蒙得维的亚沙门菌(*S. montevideo*)、奥拉宁堡沙门菌(*S. oranienburg*)、汤普森沙门菌(*S. thompson*)等。

流行病学

伤寒沙门菌、薛氏沙门菌(副伤寒A沙门菌)(*S. schottmuelleri*)、希氏沙门菌(副伤寒C沙门菌)(*S. hirscgfeldii*)和仙台沙门菌(*S. sendai*)都只对或几乎只对人类致病,人际间传播是重要途径。

沙门菌的其他血清型,在动物界传播甚广,几乎所有种类动物都分离到过沙门菌,包括鸟类、家禽、哺乳类、爬行类、两栖类、昆虫等。人类沙门菌感染一般是由于吃进污染的动物性食品,最常见的如蛋类、家

禽和肉类。蛋类污染一般是由于粪便污染蛋表面，再经壳上细微缝隙进入蛋内。但卵巢感染则可将沙门菌原发性掺入蛋内。肉类和家禽可在屠宰场广泛受到污染，沙门菌在动物体表传播。猪霍乱沙门菌与猪产品有关，都柏林沙门菌（*S. dublin*）与牛有关，人饮未经灭菌处理的牛奶即可受染。在过去的25年里，蛋或火鸡中心部分的沙门菌，制作温度较低时仍可存活，制作后的食品，亦可在炊具上受到污染，或由处置生食品的炊事人员手上污染。此后如食品未冷藏，细菌就会在此繁殖。任何食品都能被污染，污染的奶酪，冰淇淋，蔬菜，果汁，苜蓿汤等，都有过暴发性流行事件。

食品或水遭受宠物海龟、鸡、鸭、鸟类、狗、猫和其他多种动物粪便的污染，亦可使人发生沙门菌感染，而这些宠物是由于食品而受染的。

人类带菌者未充分洗手，接触并污染食品或饮用水，亦可发生沙门菌感染（水污染所致感染的情况较少）。通过粪－口途径（儿童）、灌肠及光纤器材、由动物或昆虫产品制备的诊疗物品（如胰浸膏、卡红染料）以及餐馆色拉条有意造成的污染①等途径，亦可传播感染。同性恋男子易致粪－口感染。

集中监管病人可有沙门菌病暴发性流行，他们受沙门菌感染，可能是由于以下三方面原因：首先是基础性病变如胃酸减低、肠运动减弱等较多，可使宿主防御功能削弱；其次，抗生素类药物的应用，使肠内正常保护性菌丛受到破坏；第三，在监管状态下大量制作的膳食，也比个别制作的膳食更易遭致污染。婴儿室和养老院中发生的流行事件，死亡率也是最高的（>5%）。糖尿病可能也是沙门菌感染的另一危险因素。

美国所见沙门菌感染，大多散发，而非以流行方式出现。但当家庭中有人发生感染时，其他家庭成员的便培养也常为阳性。估计每年实际发生数当在100万～200万例。每年7～10月发生数分外增多，可能与气候炎热有关。沙门菌感染最常见于婴儿和5岁以下幼儿。

沙门菌对抗生素的耐药性已在增高，一般是由于已获得耐药性转移因子。据信耐药性的发生很多都与农场动物中抗菌药的广泛应用有关。一种多重耐药的鼠伤寒沙门菌株（确定型号为104〈*DT*104〉），已成为英国的重要感染病原，最近美国也有流行报告，约占美国鼠伤寒沙门菌感染的30%。这些沙门菌都对氨苄西林，氯霉素，链霉素，磺胺药，四环素等耐药。还有对氟喹诺酮耐药的报道。

发病机制

沙门菌吃进后，是否发生感染和感染的轻重，决定于菌量和毒力，以及宿主的防御机制状态。正常宿主菌量一般需达10^7，才能发生临床感染。接种量较小时，更可能是不发生感染，或形成暂时性肠道带菌状态。胃酸就是宿主的一项防御机制，能杀死很多吃进的细菌，肠蠕动对宿主可能也有防御作用。胃酸缺失或减低（老人、胃切除、迷走神经切断或胃肠造瘘术后，应用H_2受体拮抗剂）以及肠蠕动减弱（如应用抗肠动药）等情况时，接种量小得多也能引起感染，病情也更严重。

吃进沙门菌前如用过抗菌药，可使造成感染所需接种菌量大为减少，可能是由于肠内保护性菌丛减少的缘故。

虽然任何血清型的沙门菌都能引起某种形式的沙门菌综合征（暂时性无症状带菌状态、小肠结肠炎、菌血症、伤寒、慢性带菌状态），但每种血清型也都有其更易引起的特定综合征。如鸭沙门菌（*S. anatum*）常引起无症状肠道感染；鼠伤寒沙门菌常引起小肠结肠炎；而猪霍乱沙门菌引起菌血症（常伴有转移性感染）的概率，高于无症状性感染及小肠结肠炎；有些血清型如伤寒及副伤寒沙门菌最可能发生的是肠热症和慢性带菌状态。所幸大多数血清型的沙门菌对人类的致病性都较低，因此虽然食品污染常会发生，但大规模暴发性流行则只见于毒力较强的血清型时。

构成感染必须完成跨越黏膜的入侵。细菌到达固有层（lamina propria）时，多形核白细胞涌入，阻止其向淋巴管入侵。有些血清型入侵淋巴管进而发生菌血症的能力，似比其他血清型要强。如从未经灭菌的牛奶中分离到的都柏林沙门菌，就常在肠道感染后发生菌血症。小肠和结肠在炎症过程中都被累及。

---

①intentional contamination of restaurant salad bars，指美国俄勒冈州达拉斯市1989年9～10月间发生的大规模沙门菌病流行。经查系邪教徒对餐馆沙拉条故意造成污染引起的。（见 JAMA 278〈5〉：396，1997。）

——校者

沙门菌小肠结肠炎时的腹泻,就是炎症引起的。还可能发生水泻,显然是由于某些沙门菌株分泌的肠毒素,促使小肠上皮细胞分泌水和电解质,或为组织炎症介质激起的反应。

患有影响宿主防御机制的疾病,也能使发生严重沙门菌感染的概率增加。多年来就已发现溶血与沙门菌性菌血症间的明显联系。具体说来,就是沙门菌血症常见于镰状细胞病、疟疾和巴尔通体病(bartonellosis)等情况时。实际上,正是由于镰状细胞病时沙门菌血症和内在骨病的屡见不鲜,而沙门菌又常定居于其内在骨病处,沙门菌已成为镰状细胞病时骨髓炎的最常见病原。肝脾血吸虫病时发生长期沙门菌血症,可能与其定居于血吸虫处有关。淋巴瘤和白血病患者也更易发生沙门菌血症。获得性免疫缺陷综合征(艾滋病)患者中,也有长期复发性顽固性沙门菌血症的报道。其他可使沙门菌感染增多和病情加剧的危险因素还有极端年龄,免疫功能缺陷状态(如免疫抑制剂作用)等,可能还有糖尿病。

临床综合征

无症状肠道带菌状态

无症状肠道带菌状态可能是隐性感染造成的,也是沙门菌感染的最常见形式,但也可能是在临床病变后发生的(恢复期带菌者)。带菌状态一般是自限性,历时数周至数月,便培养阳性率迅速下降。到1年时,便培养仍为阳性者已不到1%。主要例外是伤寒沙门菌,感染该菌的患者,约3%终生都有此菌排出。大便排菌达1年的病人(慢性带菌者),可能成为终生带菌。感染埃及血吸虫(*Schistosoma haematobium*)的病人,可能成为沙门菌慢性尿路带菌者。

小肠结肠炎

潜伏期一般12~48小时,突发痉挛性腹痛和腹泻。发冷亦常见。个别病人可能有一两次恶心呕吐,但不会发生持续性呕吐。腹泻可为水泻,便量大小不一。便中可有黏液,偶亦有血。镜检有多形核白细胞。腹泻可能很轻,也可能重至一天大便20~30次。多数病人都发热,可能高达40℃(104℉)以上。腹有压痛。还可能发生短暂菌血症,以婴儿、老人和防御功能减低的宿主发生为多。

经过数日症状常会减轻,发热一般持续不过2~3日,腹泻不过5~7日。但个别病人这些症状也可能持续14日之久。营养不良、炎症性肠病和艾滋病患者病情较重。小肠结肠炎病例约7%发生反应性关节炎,HLA-B27表型者中发生尤多。

肠热症

副伤寒是与伤寒相同的肠热症,但是由伤寒沙门菌以外血清型引的,最常见的是副伤寒A沙门菌、薛氏沙门菌(副伤寒B沙门菌)和希氏沙门菌(*S. hirschfeldii*)。有时可在同一菌株所致典型小肠结肠炎后立即发生,特征为长期持续发热、相对性缓脉、脾大、玫瑰疹、白细胞减少等,讨论另见第324章。伤寒沙门菌以外其他血清型沙门菌所致肠热症,病情一般比伤寒轻,以后发生慢性带菌状态的也比伤寒时少。

菌血症

沙门菌血症患者常有数日至数周的发冷发热症状。胃肠症状不常见,但有些病例是在典型小肠结肠炎后发生沙门菌血症综合征的。其他症状皆非特异性,如纳差、违和、体重减轻等。转移性感染如骨、关节、细菌性动脉瘤(腹主动脉瘤尤多)、脑膜炎(主要为婴儿)、心包、胸腔、肺、心瓣膜、囊肿、子宫肌瘤、恶性损害及其他部位等,皆属常见,症状则与转移性感染所在部位有关。便培养沙门菌常为阴性,血培养阳性。

虽然任何血清型沙门菌都能引起菌血症,但以猪霍乱沙门菌和都柏林沙门菌(*S. dublin*)引起的最为常见。猪霍乱沙门菌感染时,50%以上都有菌血症。

沙门菌血症更多见于婴儿和老人以及伴有溶血的病变(如镰状细胞病、疟疾、巴尔通体病)、淋巴瘤、白血病等,可能还有系统性红斑狼疮。镰状细胞病时还常发生骨感染。

肝脾血吸虫病时,可能发生持续多月的沙门菌血症。艾滋病者的复发性沙门菌血症,抗生素很难治愈。

诊断

诊断沙门菌感染,小肠结肠炎病人需由大便中分离到沙门菌,菌血症需由血中培养到此菌,肠热症时需作血和便培养,局限性感染亦需由局部培养到细菌。除伤寒外,血清学检查对沙门菌感染临床意义不大,但可用于流行病学研究。沙门菌性小肠结肠炎时,便涂片染色常能发现多形核白细胞。

沙门菌小肠结肠炎的鉴别诊断涉及一切病因性腹泻,侵入性细菌如空肠弯曲菌、志贺菌、侵入性大肠杆菌、小肠结肠炎耶尔森菌、副溶血弧菌等;产毒素细菌如霍乱弧菌、产肠毒素性大肠杆菌、大肠杆菌01570:H7、金黄色葡萄球菌、蜡状芽孢杆菌、产气梭菌、艰难梭菌等;病毒;原虫如溶组织阿米巴、蓝氏贾第虫、隐孢子虫等。侵入性细菌性腹泻,大肠杆菌01570:H7和艰难梭菌感染时便中亦可有多形核白细胞,而细菌毒素(不包括艰难梭菌和大肠杆菌01570:H7)、病毒和原虫所致一般皆无此改变。产毒素细菌(不包括艰难梭菌和大肠杆菌01570:H7)所致腹泻时,不致发热。

粪培养虽是确诊沙门菌性小肠结肠炎所必需的,但当便培养结果回报时,多数病人已在康复。

沙门菌血症的鉴别诊断包括一切感染和非感染性发热,也包括其他细菌引起的菌血症。

肠热症的鉴别诊断,与第324章所述相同。

治疗

小肠结肠炎

沙门菌性小肠结肠炎治疗的主要内容是补充液体和电解质。抗蠕动药如洛哌丁胺(loperamide)、地芬诺酯(diphenoxylate)加阿托品虽能解痉,但仍应慎用,因可使腹泻延长。

沙门菌小肠结肠炎是自限性疾病,毋庸论治。还有一条无需治疗的理由:现知抗生素治疗对沙门菌性小肠结肠炎病程并无影响,有些病例还会因此而使便中排出沙门菌的时间延长。而且当从大便中分离到沙门菌及其他病原菌时,多数病人的病情已在改善。但是婴儿、老人以及镰状细胞病、淋巴瘤、白血病及其他另有重病、病情严重的患者,则是可能受惠于抗菌治疗的。

氟喹诺酮类药物几乎对所有能引起腹泻的病原菌都有效(艰难梭菌除外),因此成人严重腹泻如考虑为细菌所致,可选择这类药物早作经验性治疗。已知沙门菌性小肠结肠炎并考虑已有菌血症的病例,以此治疗也是合理的。如环丙沙星500 mg口服12小时1次,或400 mg静注12小时1次,疗程3~5日,或至退热,都是广泛应用的疗法。第三代头孢菌素如头孢曲松亦可备用。但如为肉眼可见的血性腹泻,则需排除大肠杆菌01570:H7感染后再用抗生素,否则可使溶血尿毒综合征(hemolytic uremic syndrome)的发生几率增加。

其他药物如阿莫西林、氨苄西林、复方新诺明(TMP-SMZ),亦被广泛用于重病成人;但现在很多沙门菌株已对这些药物产生耐药性。

菌血症和肠热症

治疗这些疾病的首选药物是氟喹诺酮类(如环丙沙星)和第三代头孢菌素如头孢曲松等。典型方案如头孢曲松1~2 g肌肉或静注24小时1次,环丙沙星400 mg静注12小时1次。一旦明确沙门菌为敏感性,可用氨苄青霉素1~2 g静注每6小时1次;或TMP-SMX[甲氧苄氨嘧啶10 mg/(kg·d)静注]。氯霉素亦可备选。

患者需作药敏测试,因为有时会感染到抗氟喹诺酮及抗第三代头孢菌素的沙门菌。

细菌尚未局灶化的肠热病和菌血症,治疗应持续7~14日,如已对骨、动脉瘤、心瓣膜或其他部位构成损害,所需疗程即远长于此(如6周)。但根治局灶性感染,常需手术引流,清除异物或切除动脉瘤。

血吸虫病患者的沙门菌血症,根治血吸虫可使菌血症得以治愈。但艾滋病患者虽经沙门菌血症疗程,仍常复发。对此有人主张长期给予抑制疗法。

带菌者

除伤寒沙门菌外,其他沙门菌持续1年以上的慢性带菌者皆甚罕见。恢复期大便中带菌,经过数周至数月就能自行转阴,故无需治疗。非伤寒沙门菌的罕见慢性带菌者(一般是副伤寒A沙门菌、副伤寒B沙门菌及希氏沙门菌)可用阿莫西林、TMP-SMZ或氟喹

诺酮,4~6周。复发病例一般都有胆囊病(胆石居多),非抗菌药所能治愈。胆囊切除加抗菌治疗虽可根治,但单由带菌状态本身能否作为胆囊切除的充分依据,实有可疑。

预后

沙门菌性小肠结肠炎罕有死亡,涉危最大的是婴儿和老人,死亡原因是脱水和电解质紊乱。死于沙门菌血症及肠热病则非鲜见,亦以极幼婴儿和极度高龄者居多。在所有沙门菌血清型中,猪霍乱沙门菌的死亡率最高,如不治疗,可达20%~30%。

预防

预防沙门菌感染的最好方法是关注水供应和污水处理,动物性食品注意烹饪和冷藏,牛奶和奶制品注意巴斯德灭菌,制备食品前和处置动物及未烹制动物性食品后,都要注意洗手。即使注意到这些防范要点,由于沙门菌在动物界广泛存在,要使沙门菌感染发生率大幅度下降也是很难的。

除伤寒沙门菌外,其他任何沙门菌感染都无疫苗可用。

推荐阅读

Centers for Disease Control and Prevention. Outbreaks of *Salmonella* serotype enteritidis infection associated with eating shell eggs——United States, 1999~2001. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2003, 51:1149-1152.

报告美国1999—2001年间与蛋品有关的肠炎血清型沙门菌感染,这是美国肠炎沙门菌病人的重要原因。

Centers for Disease Control and Prevention. Outbreaks of multidrug-resistant *Salmonella typhimurium* associated with veterinary facilities——Idaho, Minnesota, and Washington. 1999, MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2001, 50:701-703.

报道美国1999年爱达荷、明尼苏达和华盛顿三起与兽医站有关的多重耐药鼠伤寒沙门菌感染的突发性流行事件,其中2起的型号已查明为104型,该菌株目前在美国鼠伤寒沙门菌感染中约占30%。

Fey PD, Safranek TJ, Rupp ME, et al. Ceftriaxone-resistant salmonella infection acquired by a child from cattle. N Engl J Med, 2000, 342:1242-1249.

报道首例经证实的抗头孢曲松沙门菌感染,患儿是在美国从牛感染此菌的。

Molbak K Baggesen DL, Aarestrup FM, et al. An outbreak of multidrug-resistant, quinolone-resistant *Salmonella enterica* serotype *typhimurium* DT104. M Engl J Med, 1999, 341:1420-1425.

报道丹麦突发的对多重药物和喹诺酮类耐药的肠沙门菌鼠伤寒血清型感染,确定型号为104型。

Olsen SJ, DeBess EE, McGivern TE, et al. A nosocomial outbreak of fluoroquinolone-resistant salmonella infection. N Engl J Med, 2001, 344:1572-1579.

报道美国两家疗养院中突发的抗氟喹诺酮沙门菌感染事件,经查是薛氏沙门菌(副伤寒B)。

(王赞才,郭聚甫 译;王小磊,曾汉英,杨婷 校)

第 326 章

志贺菌病

Thomas Butler
W. Michael Scheld

定义

志贺菌病(shigellosis)是志贺菌属所致急性细菌性感染,由此所致结肠炎,以直肠、乙状结 肠部受累为主。"杆菌性痢疾"(bacillary dysentry)与志贺菌病为同义语,表现为腹泻、痢疾、发热、腹痛和里急后重(tenesmus)。志贺菌病一般病程只限数日。早期抗菌治疗,还可更快恢复。

病原

志贺菌是革兰阴性不活动杆菌,属肠杆菌科(Enterobacteriaceae)。根据抗原和生化性质,已将志贺菌分为 4 种:痢疾志贺菌(*S. dysenteriae*)(A 族),福氏志贺菌(*S. flexneri*)(B 族),鲍氏志贺菌(*S. boydii*)(C 族),宋氏志贺菌(*S. sonnei*)(D 族)。它们又可分出 40 种以上血清型,即在种名后标以特定阿拉伯数字表示。痢疾志贺菌 1 型称为"志贺杆菌",由其所致流行,死亡率比其他血清型都高。除福氏志贺菌 6 型外,都不发酵乳糖。

血清型是由细胞壁中脂多糖(内毒素)的 O 多糖侧链决定的。内毒素能由重病患者血中检出,溶血-尿毒综合征(hemolytic-uremic syndrome)的并发症可能就是内毒素引起的。志贺菌入侵上皮细胞,才能产生毒力,这是豚鼠角膜结膜炎试验(Sereney 试验)及对 HeLa 细胞的入侵显示的。细菌对细胞的入侵是由遗传决定的,涉及 3 个染色体区和一个 140 Md 质粒(plasmid)。志贺毒素是痢疾志贺菌 1 型产生的,其他血清型产量较少。在动物模型中,它能抑制蛋白合成,并有肠毒素作用,但在人类疾病中起何作用,仍未明确。近来从不同志贺菌中还已发现很多其他毒素,如 ShET1,ShET2,在某些志贺菌感染时引起水泻的肠毒素(entrotoxins)等。

发生率和患病率

1996 年美国报道的志贺菌病在 14 000 例以上,菌种统计是宋氏志贺菌 73%,福氏志贺菌 19%,鲍氏志贺菌 2%,痢疾志贺菌 1%。志贺菌正在增多。美国 1960—1988 年,志贺菌病发生率即自每 10 万人中 5.4 例增至 10 例以上。患者以幼儿、育龄妇女和低收入少数民族居民为主,很大一部分发生在精神病院和养老院。1987 年田纳西州的一次大流行,患者千人以上,是群众集会中宿营地卫生情况不良造成的。

在世界范围内,志贺菌病多见于发展中国家的儿童,以福氏志贺菌为主,1994 年卢旺达难民中的一次流行,死亡约达 30 000 人。另据医学研究院估计,全球各地每年发生的志贺菌病约 2.5 亿,死亡约 65 万人。

流行病学

志贺菌病由粪 - 口途径传播。居住拥挤、个人卫生水平低、供水不良、污水处理不当等,都可使感染风险增加。最常见的传播方式是人际间通过手污染的密切接触。患病期间和恢复后 6 周内,大便中皆有菌排出。志贺菌虽不耐干燥,但在食物和水中则可生存数月之久,有时亦可成为传播的载体。托儿所、兵营

表 326-1

志贺菌病临床症候的演化

病期	起病后出现时间	症状和体征	病理改变
前驱期	最早期	发热、发冷、纳差、恶心呕吐	无或早期结肠炎
非特异性腹泻	0~3日	腹部痉痛	直肠乙状结肠炎并有浅表溃疡形成,便中有白细胞
痢疾	1~8日	脓血便频作,里急后重,直肠脱出,腹部压痛	结肠炎有时发展至结肠近端,隐窝脓肿,固有层炎症
并发症	3~10日	脱水,惊厥发作,败血症,类白血病反应,溶血-尿毒综合征,肠麻痹,腹膜炎	严重结肠炎,末端回肠炎,内毒素血症,血管内凝血,中毒性巨结肠,结肠穿孔
痢后综合征	1~3周	关节炎,Reiter综合征	HLA-B27单倍型中反应性炎症

和流浪者收容所都是志贺菌病的高危场所。

1~4岁儿童发生志贺菌病的风险最高。监管状态下如弱智儿童收容所的儿童发病风险最高。家庭中有一学龄前儿童首先发病,常在家内相继传播。青年成人中,女性发生率高于男子,可能是由于女性与儿童接触更为密切。美国男子同性恋者中,志贺菌病发生增多,这也是此病又称"同性恋男子肠道综合征"(gay bowel syndrome)的原因之一。

人类和高级灵长类动物是迄今仅知的志贺菌天然贮主。在不同地区里,传播的季节性也不尽同。美国的发病高峰是在夏末秋初。

发病机制和病理

志贺菌对酸较有抗拒性,因此比其他肠道病原菌更易通过胃屏障。志愿者试验证明:吃下10~200个杆菌,就能使25%健康成人发病。这与伤寒和霍乱的情况显然不同,它们要远多于此数量的细菌才能对正常人致病。潜伏期(一般12~72小时)细菌通过小肠,进入结肠上皮细胞,在细胞内繁殖,一般是通过肠上皮细胞的基底外侧表面。结肠黏膜中的急性炎症反应即以前驱症状出现(表326-1)。含菌上皮细胞溶解,形成浅表溃疡,志贺菌亦由此排入大便。黏膜质脆,披覆一层多形核白细胞。取样活检可见溃疡和隐窝脓肿。炎症最初只限直肠乙状结肠,4日后即可波及近端结肠,有时甚至可达回肠末端,出现假膜性结肠炎。大便和血浆中促炎细胞因子水平增高,与病情轻重相当。终因结肠发炎,水与电解质吸收障碍而致腹泻。

结肠炎症虽甚浅表,有时亦可发生菌血症,特别是痢疾志贺菌1型感染时。细菌对血清补体介导的溶菌作用敏感,志贺菌病很少发生菌血症和播散性感染,可能与此有关。结肠穿孔是中毒性巨结肠(toxic megacolon)时的罕见并发症。儿童因痢疾志贺菌1型所致严重结肠炎,易致溶血-尿毒综合征。此时肾小球内因有纤维蛋白沉积而使皮质坏死,红细胞破裂。

临床表现

志贺菌病患者多以非特异性前驱症状开始(表326-1)。体温高低不一,儿童可因发热而致惊厥。肠道初期症状后,很快继以痉挛性腹痛、稀便和水泻,通常先于痢疾发生1日以上。成人每日便量平均约600 g。痢疾的特征一般是粪便中出现鲜红小血块或血丝及黏液,便量甚小,但大便次数则可达每日20~40次,大便时直肠疼痛剧烈,并有里急后重。有些病人因大便用力而致直肠脱出。便中血量差异甚大,但因结肠溃疡浅表,一般都不大。腹部压痛一般以左下腹部乙状结肠处最重,亦可为全腹性。痢后数日可能退烧,故有时临床即表现为无热性血性腹泻。未治病例1~2周后多能自行好转。有些轻型病例可能只有水泻而无脓血便。

并发症中脱水可致死亡,特别是对儿童和老人。志贺菌败血症主要见于痢疾志贺菌1型感染的营养不良儿童。此菌所致脑膜炎、关节炎、骨髓炎等虽有报道,但皆罕见。经过抗菌治疗,痢疾症状已开始好转的后期患儿,可能出现类白血病反应和溶血-尿毒综合征。神经症候可甚突出,表现如谵妄、惊厥、颈项强直等。

重要痢后综合征是关节炎和Reiter三联征(关节炎、尿道炎、结膜炎)(第279章)。这些非化脓症候,是

在痢疾消失后1~3周,已无活志贺菌存在时发生的。

诊断

任何以急性发热和腹泻起病的患者,都应考虑志贺菌病。检粪必不可少。严重杆菌性痢疾病人,粪中脓血肉眼可见;即使是较轻型病例,大便镜检亦常能发现无数白细胞和红细胞。检查便中白细胞,应取液便,最好是带有黏液的部分。取液便一滴置载玻片上,加亚甲蓝2滴,充分混合后,加盖玻片镜检。如有大量多形核白细胞存在,则有助于志贺菌病与病毒及产肠毒素性细菌所致腹泻症候的鉴别。但便中白细胞检查,对志贺菌病与其他侵袭性肠道病原菌如非伤寒沙门菌、弯曲菌及耶尔森菌等所致腹泻的鉴别,无何助益。由于大便检查白细胞技术本身的缺陷(即标本如未在30分钟内检查即为阴性),因此以大便中乳铁蛋白(lactoferrin)检查诊断炎症性腹泻的试验,受到欢迎。根据盖玻片下新鲜大便镜检未发现阿米巴滋养体,可以排除阿米巴痢疾。末梢白细胞计数诊断意义不大,因为波动范围很大,可能低至3000以下,或高达30 000/mm³ 以上。乙状结肠镜检可见黏膜弥漫性潮红,披覆黏液脓层,质地脆弱,浅表溃疡直径3~7 mm。

确诊须由选择性基质分离到志贺菌。直肠拭样、乙状结肠镜下结肠溃疡处拭样或新鲜排出的大便取样,应立即接种于培养皿或传输基质(carrying media)。由于志贺菌病患者新鲜大便分离阳性率可能低至67%,故应连续3日送粪便培养。症状发生后24小时内,粪培养一般可获阳性,未经抗菌治疗者,阳性率可保持数周。适当培养基应含血液、脱氧胆酸和沙门-志贺菌琼脂(S-S琼脂)。获选菌落应以多价志贺菌抗血清作凝集试验,进行诊断。S-S琼脂对痢疾志贺菌1型有抑制作用。

病情较重历时甚久的志贺菌病与溃疡性结肠炎的鉴别,确切的细菌学诊断尤为重要,因为从临床和乙状结肠镜检查都易混淆。志贺菌病患者有因误作溃疡性结肠炎而横遭结肠切除之灾,阳性培养应能防此厄运。

治疗

腹泻综合征中,志贺菌病是都需给予抗菌治疗的。早期给予适当抗菌治疗,可使症状持续时间缩短50%,并使排菌率大为减少,这在流行病学上是有重要意义的。由于质粒介导的耐药志贺菌感染正在增加,故疫区药敏监测亦甚重要(很多疫区对氨苄西林、增效复方磺胺〈cotrimoxazole〉和氯霉素耐药的,已达47%~91%)。已知菌株药敏性者,成人病例环丙沙星口服500 mg每日2次共5日,或1 g单剂疗法,皆为首选。儿童可视当地志贺菌药敏情况,以TMP-SMZ、氨苄西林或阿奇霉素治疗。

志贺菌病时的液体损失与其他感染性腹泻时相似,患者应静注或口服适量电解质补充液,以矫正盐类缺失的临床征象。一般所需液量不大,但对个别病人来说,补液可能收到起死回生的作用。

减低肠蠕动药物不应给予,因为像地芬诺酯和阿片樟脑酊(paregoric)之类药物会使症状更为加剧,也许是由于可使肠内微生物清除放慢之故。尚无令人信服的证据表明含果胶及铋的制剂有何助益。

预后

未经治疗的志贺菌病,死亡率视感染菌株而异,在由痢疾志贺菌1型所致某些流行中,可达10%~30%,而宋氏志贺菌所致感染时,不到1%。但即使是痢疾志贺菌1型所致感染,如能及早补液并予抗菌治疗,死亡率也应接近于零。

约2%病例在志贺菌病恢复数周或数月后,发生关节炎或Reiter综合征。

预防

一切大便中有志贺菌排出的人,在完成抗菌治疗并经连续3次大便培养阴性前,不能从事任何食品处置工作。监管单位发生暴发性流行时,需对感染者及早实施严格隔离。有目标地进行化学预防结果令人失望。最主要的控制对策是:处理食品和更换尿布,都要以肥皂水彻底洗手。发现志贺菌病例,应向当地卫生部门报告。

到志贺菌病主要疫区旅游的人,也没有什么化学预防药足以代替良好的个人卫生和防止食品与水的污染。虽已试验和开发出一些疫苗,但现在仍未进入市场。如然如此,近来也已提出以下建议:

1. 减毒活志贺菌株(特别是毒力因子基因缺失以及代谢通路基因或毒力因子如 vir G omp B, incfes-ent F 等表达突变);
2. 杂交抗志贺菌疫苗;
3. 灭活疫苗(志贺菌多糖与蛋白载体结合)。

预计安全有效的志贺菌疫苗,可能不久就能正式推出。

推荐阅读

Bogaerts J, Verhaegen J, Munyabikali JP, et al. Antimicrobial resistance and serotypes of *Shigella* isolates in Kigali, Rwanda (1983 - 1993): Increasing frequency of multiple resistance. Diagn Microbiol Infect Dis, 1997, 28: 165 - 171.

分析卢旺达基加利地区志贺菌耐药性与血清型,发现多重耐药菌正在增多,包括对萘啶酸耐药的1型痢疾志贺菌以及受染难民对有效治疗的影响。

Gomez HF, Ochoa TJ, Herrera-Insua I, et al. Lactoferrin protects rabbits from *Shigella flexneri*-induced inflammatory enteritis. Infect Immun, 2002, 70: 7050 - 7053.

乳铁蛋白保护家兔,免于福氏志贺菌所致肠炎,故便中检出乳铁蛋白,可用于炎症性腹泻的诊断。人类初乳中乳铁蛋白浓度,还能防止福氏志贺菌诱导的肠炎。

Khan WA, Seas C, Dhar U, et al. Treatment of shigallosis: V. Comparison of azithromycin and ciprofloxacin. Ann Intern Med, 1997, 126: 697 - 703.

作者等在孟加拉的研究证明,阿齐霉素与环丙沙星治疗多重耐药志贺菌病,疗效不相上下。

Lopez EL, Prado-Jimenez V, O'Ryan-Gallardo M, et al. *Shigella* and *shiga* toxin producing *Escherichia coli* causing bloody diarrhea in Latin America. Infect Dis Clin North Am, 2000, 14: 41 - 65.

复习拉美某地志贺菌病和产志贺毒素大肠杆菌所致血性腹泻,强调近年来在疫苗开发上取得的进展。

Oldfield EC Ⅲ, Wallace MR. The role of antibiotics in the treatment of infectious diarrhea. Gastroenterol Clin North Am, 2001, 30: 817 - 836.

有关抗生素在感染性腹泻治疗中作用的全面论述,包括所有主要细菌性病原体。

Radice M, Gonzalez C, Power P, et al. Third generation cephalosporin resistance in *Shigella sonnei*, Argentina. Emerg Infect Dis, 2001, 7: 442 - 443.

报道最先在阿根廷发现的宋氏志贺菌质粒编码扩谱β-内酰胺酶(CTX-M-2),造成对第三代头孢菌素耐药。

Sansonetti PJ. Microbes and microbial toxins: Paradigms for microbial-mucosal interactions: Ⅲ, Shegeliosis: From symptoms to molecular pathogenesis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2001, 280: G319 - G323.

有关志贺菌病分子发病机制的评述,作者是本领域世界顶级权威之一。

Uysal G, Sokmen A, Vidinlisan S. Clinical risk factors for fatal diarrhea in hospitalized childern. Indian J Pediatr, 2000, 67: 329 - 333.

本文来自土耳其,400例因腹泻住院儿童,27例死亡(6.7%),与志贺菌感染强烈相关($P = 0.0014$)。多元分析表明:志贺菌感染的死亡预报比值比(odd ratio)为23。其他危险因素是营养不良,合并脓毒感染,电解质紊乱等。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,万培之,杨婷 校)

第 327 章
肠炎弯曲菌

Richard L. Guerrant

各种弯曲菌(*Campylobacter*)所致肠道感染,在工业化国家温带地区常引起炎症性(有时为血性)腹泻或痢疾样综合征。社区获得的肠炎,最常见的病原是空肠弯曲菌(*Camplylobacter jejuni*)。腹泻亦可为水便,特别是在发展中国家的热带地区。同性恋男子中还有一种与空肠弯曲菌(包括关系密切的结肠弯曲菌)相似的小肠结肠炎或直肠结肠炎综合征,病原是几种"弯曲菌样细菌",但现在已归入螺杆菌属(*Helicobacter*),如同性恋螺杆菌(*H. cinaedi*)、芬奈尔螺杆菌(*H. fennelliae*)等。像空肠弯曲菌一样,这些弯曲菌样微生物对获得性免疫缺陷综合征患者亦可引起危及生命的菌血症。另一感染人类的主要弯曲菌是胎儿弯曲菌(*C. fetus*),菌血症相对少见,偶为免疫缺损宿主的血管内感染病原体。幽门螺杆菌(*H. pylori*)原名幽门弯曲菌,现已归入螺杆菌,能引起胃炎和消化性溃疡。

病原

弯曲菌是弯曲或螺旋形不形成芽孢的可动革兰阴性杆菌,1.5×3.5 μm,与肠杆菌科(Enterobacteriaceae)的区别是不能使糖类发酵或氧化。原称"弧菌"(vibrio),现因 DNA 内容不同,而认为是另一菌属。氧化酶和触酶皆阳性的微嗜氧微生物,需氧低(5%~10%)而二氧化碳高(3%~10%)。在有氧和绝对无氧情况下都不能生长。可能是反映禽类贮存宿主的特征,最适生长温度也较高(42℃)。空肠弯曲菌与胎儿弯曲菌的区别是生长温度较高,对头孢噻吩(cephalothin)耐药而对萘啶酸(nalidixic acid)敏感。如表 327-1 所示,感染人类的弯曲菌还有海鸥弯曲菌(*C. lari*),为一嗜热微生物,因常见于健康海鸥故名,曾在轻度复发性腹泻儿童以及脓毒症和末期多发性骨髓瘤的老人中发现。微产或不产触酶的乌普萨拉弯曲菌(*C. upsaliensis*)可致腹泻和菌血症,豚肠弯曲菌(*C. hyointestinalis*)像胎儿弯曲菌一样,对免疫缺陷宿主偶亦可致菌血症。这些微生物也能被头孢噻吩所抑制(有些选择性培养基中即有此物)。像胎儿弯曲菌一样,这些弯曲菌微生物(如同性恋螺杆菌、芬奈尔螺杆菌等)不能在 42℃时生长,也不能在有头孢菌素存在的基质中生长(有些用于空肠弯曲菌的选择性培养基中有此物),在血琼脂的微需氧次代培养中,可能需经数日才能长出。空肠弯曲菌又可按其耐热的菌体脂多糖 O 抗原分出 90 个以上血清型,或按不耐热的鞭毛和细胞抗原分出约 112 型,还可按噬菌体限制性 DNA 或核糖体 RNA 酶切消化分出更多亚型,这些都有助于对这种常见肠道病原体的流行病学追踪。

流行病学

虽然其他弯曲菌感染的发生率很低或未详,但空肠弯曲菌感染在世界各地都极常见。很多研究都指出:弯曲菌肠炎的发生率,已超过沙门菌和志贺菌感染,估计美国弯曲菌肠炎每年多达 200 万例。空肠、结肠弯曲菌贮存宿主包括范围广泛的哺乳动物。鸡、火鸡和水禽的肠道无症状感染约 30%~100%,超市制作和发售的家禽,培养亦常为阳性。另如猪、牛、羊、马甚至家养宠物和啮齿类,亦可带有空肠弯曲菌、结肠弯曲菌及胎儿弯曲菌。狗和猫更易感染乌普萨拉弯曲菌。亦可发生肠道症状,特别是小狗、小猫、小牛和小羊,感染后可致腹泻。弯曲菌在淡水、盐水和牛奶中能生存数日至数周,以低热、氯化、干燥或冰冻法杀菌更易收效。

弯曲菌感染可能是通过粪-口途径传播的,如动物间的相互接触,口-肛性活动以及日托站中的儿童等。继发传播相对为少,感染所需菌量不一,自500

表 327-1

人类弯曲菌感染

菌种	生长温度	贮主	临床症候
空肠、结肠弯曲菌	37~42℃	禽类,哺乳类	痢疾/腹泻常见病原
胎儿弯曲菌*	25~37℃	牛,羊	不常见,菌血症;衰弱宿主可致血管内感染
海鸥弯曲菌	30~42℃	海鸥	不常见,儿童腹泻;脓毒症有1例报道
乌普萨拉弯曲菌	37~42℃	狗	偶有腹泻
豚肠弯曲菌	37℃	猪	免疫障碍宿主偶致菌血症
"弯曲菌样微生物"†	37℃	?	直肠结肠炎(同性恋男子),偶致脓毒症

*胎儿弯曲菌胎儿亚种,即原胎儿弯曲菌肠亚种。

† 包括同性恋螺杆菌,芬奈尔螺杆菌等。

至百万以上。大部分感染可能是因吃污染食品、饮水或牛奶而获致的。很多病例和暴发性流行,与烹饪不足的禽类、未灭菌牛奶、处理不当的饮用水甚至冰糕、色拉、牛肉、蛤类等有关。

在有充分报道的暴发性流行中受染的病例,大多都有症状。在温带地区和成人中,无症状感染似乎是相对少见的。但也有例外,即某些热带地区发展中国家如孟加拉,2岁以下幼儿中,无症状感染者可达39%(表327-2)。热带地区无症状性感染如此多见,使人想到一个重要问题,即在细胞毒力、宿主易感性和对此症的保护性免疫上,是否存在差异,使得发展中国家的儿童可以很早获致感染。

综观世界各地,弯曲菌感染似皆以温暖和潮湿季节为主。像一般腹泻病的情况一样,发病率最高的年龄段是在幼儿期,但粪培养阳性率却以较大儿童和青年人最高。后者就是在"第二断奶期"出现的小高峰,此时青年人离家生活,缺乏烹制家禽和其他食品的经验。但在已知空肠弯曲菌感染中,性别差异是微不足道的。

发病机制和病理

空肠弯曲菌和结肠弯曲菌对胃酸都相当敏感。但从报道的感染菌数差异上,又提示宿主和菌株差异很大。经过1~7日(中位数4日)潜伏期后,肠道症状开始出现。空肠弯曲菌被胆汁中黏蛋白和岩藻糖(fucose)所吸引,鞭毛则可能在趋化和对上皮细胞及黏蛋白的黏着上起重要作用。脂多糖及其他外膜组分可能也与黏着有关。世界各地已有几家实验室证明:空肠弯曲菌产生的一种霍乱样不耐热肠毒素,与神经节苷脂(ganglioside)结合,可被抗霍乱毒素抗血清所中和。但此毒素的遗传密码及其在疾病中的作用仍未尽悉。墨西哥的研究证明感染(常伴有腹泻)后有抗毒素免疫发生,提示毒素在这些感染中是有作用的。

但是温带地区更典型的病变是侵害回肠和结肠的一种弥漫性并常为血性的渗出性肠炎。病理改变包括非特异性隐窝脓肿,结肠镜下可能像炎症性肠病(inflammatory bowel disease)时的改变。家兔、鸡、小鼠、狗和猴等感染时,也能见到这样的侵袭性病理改变。空肠弯曲菌对Sereny试验豚鼠结膜炎虽为阴性,但与侵袭性结肠炎的发生可能有关。比起胎儿弯曲菌来,空肠弯曲菌侵入血流的情况相对为少,可能也与空肠弯曲菌大多对血清的相对敏感性和正常人感染后能迅速产生杀菌抗体有关。志愿者的研究则提示保护性免疫可以通过免疫乳汁,转移给其喂奶的下代。疫区儿童和经常饮用生牛奶者中发病率或感染率较低,也从另一方面印证了有效免疫的存在。

一旦遭受感染,如未经有效抗体治疗,病人将由大便排出细菌(每克大便菌量10^7~10^9),持续2~3周(中位数)。有些人可能持续排菌2~3月,但慢性无症状性肠道带菌的情况还是很少的。

临床表现

如表327-1所示,人类弯曲菌感染现知主要疾病

表 327-2

空肠弯曲菌感染的临床表现

	发达国家	发展中国家
感染空肠弯曲菌者的总腹泻率(%)	5~13	2~35
空肠弯曲菌腹泻:		
便中有多形核白细胞(%)	78~93	22~46
便中有血(%)	60~65	5~7
无症状感染率(%)	<2	0~39*

*与年龄有关:<2岁幼儿为39%。

是空肠弯曲菌和结肠弯曲菌所致典型腹泻性病变。虽然在热带发展中国家,空肠弯曲菌可出现无症状性感染和非炎症性水泻(表327-2),但在世界各地发达国家,则以炎症性发热性肠炎为其典型改变。儿童及青年患者经过1~7日潜伏期后,出现12~24小时的发热、头痛和肌痛等短暂前驱症状,旋即继以空肠弯曲菌性肠炎,而有急性肠炎症状,主要表现如痉挛性腹痛,发热39~40℃,腹泻每日可达10次以上,常为血性稀便。有时可以腹痛为主,有如阑尾炎,病理改变则以肠系膜淋巴结炎和末端回肠炎为主。体检全腹皆有压痛,可能酷似阑尾炎。急性发热性肠炎常为自限性,病程5~7日,但也有约10%~20%病例,病程可能超过1周,未治病例约5%~20%可能再次发作类似病变。

并发症方面,特别是用过抗肠动药的病例,可能发生中毒性巨结肠,假膜性结肠炎和结肠出血。另如溶血-尿毒综合征、感染后多神经炎即Guillain-BarrŌ综合征等,亦可在空肠弯曲菌性肠炎后发生。有人提出空肠弯曲菌(特别是O型19)可能是Guillain-BarrŌ综合征一项主要诱因。像很多结肠炎综合征一样,弯曲菌性肠炎后数周,可能发生反应性关节炎和表现齐备的Reiter综合征。菌血症发生较少(一般<2%病例),但在极小幼儿和老人中,有发生脑膜炎、心内膜炎、胆囊炎、尿路感染和胰腺炎的报道。低丙球血症(hypogammaglobulinemia)和人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者,空肠弯曲菌更易发生菌血症,虽经适当抗菌治疗,病情亦可甚重或病程延续甚长。

与空肠弯曲菌的情况大相径庭,生长缓慢的胎儿弯曲菌,主要是以病因不明性菌血症出现,常见于免疫功能障碍的宿主。虽然在针对空肠弯曲菌的常规粪培养中,胎儿弯曲菌多被遗漏,但以过滤法所作研究仍提示在腹泻中,它是相对少见的病原。但在血管内、脑膜和局限性感染如关节炎、蜂窝织炎、脓肿、胆囊炎以及尿路、胎盘和胸膜感染等方面,则常较活跃,特别是在老人和体质虚弱的宿主中。像在动物中一样,对人类胎儿弯曲菌可引起死产和脓毒性流产,比过去一般了解的要多。胎儿弯曲菌感染通常只有思想敏锐的临床微生物技师才能发现,他们在1周后还会对血液或其他体液培养标本再按严格规范进行检查,或作次代培养。胎儿弯曲菌性菌血症的临床经过,常与正确诊断、适当治疗和基础病变等有关。

诊断

诊断弯曲菌感染,需深入了解接触史、典型临床症候、直接检查大便和选择性培养。任何人如以发热和肠炎出现,都应想到空肠弯曲菌性肠炎的可能,特别是近期有吃烹制不足的禽类、未经灭菌处理的牛奶或未经处理的水等病史时。如图327-1所示,如有这类病史,应立即尽可能取得一杯粪样,直接镜检,亚甲蓝或革兰染色检查白细胞,或作粪便中乳铁蛋白试验,以及肉眼血便和隐血试验。在很多发达地区,便中有血或白细胞存在,或有乳铁蛋白检出,并有发热,即高度提示粪便中有可培养肠道病原体如空肠弯曲菌、沙门菌或志贺菌等,而以空肠弯曲菌最为常见。其他提示空肠弯曲菌感染的直接线索,还有暗视野及相位显微镜检查典型的射标样活动,或由石炭酸品红革兰染色,检查粪便中典型弯曲杆菌或海鸥样形态学特征。但暗视野和革兰染色镜检,在训练有素的技师检查下,特异性虽高,敏感性却只有50%~66%。发热性肠炎病人,特别是粪便中有血和白细胞的,应作空肠弯曲菌培养。

发热性肠炎的其他鉴别诊断还有沙门菌和志贺菌感染,为此需注意追查有关流行和接触史(如日托站及同性恋男子)。如患者近期有用抗生素史,应想到艰难梭菌性结肠炎及沙门菌结肠炎。近期吃过生海鲜,应警惕可能以炎症或非炎症性腹泻出现的弧菌感染。接触有病宠物、持续性腹痛及原因不明性腹泻,也应想到小肠结肠炎耶尔森菌感染,到热带地区旅游或住地卫生境况不佳,应即查大便,可能时直肠活检取样检查组织阿米巴(*Entamoeba histolytica*)(便中白细胞常被其破坏)。另一需要常加考虑的是炎症性肠病,特别是弯曲菌性肠炎已经历一度或两次复发者。重要的是:任何考虑该诊断的病人,都需通过适当培养及染色检查,排除弯曲菌性肠炎、阿米巴病等可治疾病,因为皮质激素治疗可使弯曲菌或阿米巴性肠炎恶化,导致破坏性结局。其他伴有腹痛和血性腹泻的非感染性病因还有肠套叠(intussusception)和血管供血不足。

治疗

像所有腹泻性病变一样,弯曲杆菌肠炎最重要的

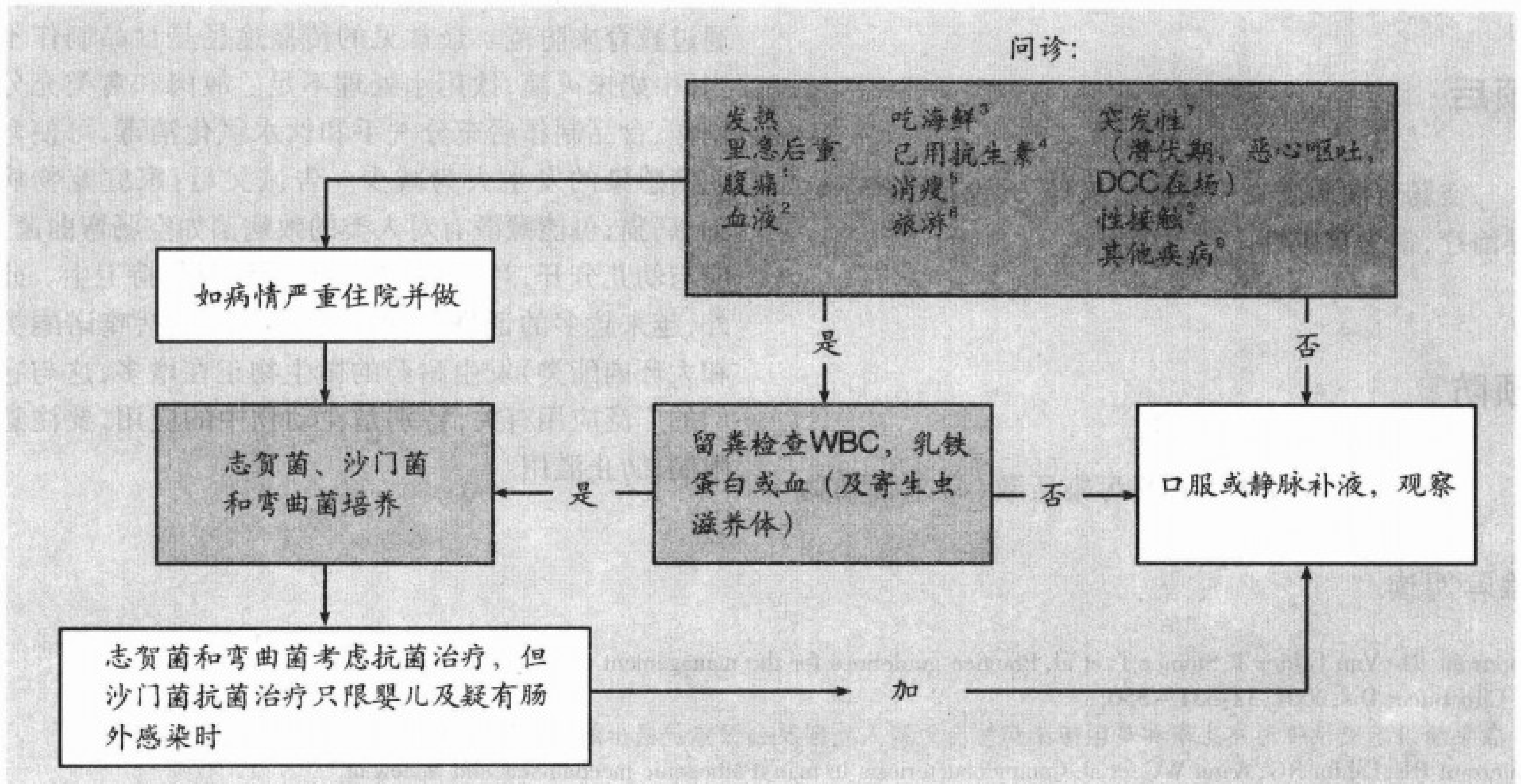


图 327-1 急性感染性腹泻的诊疗途径:

1. 如有原因不明性腹痛及发热持续存在,或提示阑尾炎样综合征,培养小肠结肠炎耶尔森菌。
2. 血性腹泻(特别是粪中无白细胞时)提示肠出血性(产志贺菌毒素性)大肠杆菌 O1570:H7 或阿米巴病(白细胞已被原虫所破坏)。
3. 吃未经充分烹饪的海味,应立即想到弧菌感染或诺瓦克样病毒。
4. 有关抗生素尽量停用,考虑产胞毒性艰难梭菌。
5. 体重持续(>10 日)减轻,应想到贾第虫病及隐孢子虫病。
6. 到热带地区旅行史,感染产肠毒素性大肠杆菌和病毒(如诺瓦克样或轮状病毒)、寄生虫(如贾第虫、阿米巴、类圆线虫、隐孢子虫)的可能性增加,如粪便中有白细胞 ,应想到侵入性病原菌。
7. 暴发性流行应想到金黄色葡萄球菌、蜡状芽孢杆菌、异尖线虫(潜伏期 <6 小时)、产气梭菌、肠毒素性大肠杆菌(*ETEC*)、弧菌、沙门菌、弯曲菌、志贺菌或肠侵袭性大肠杆菌(EIEC)感染。如病原不明,考虑作大肠杆菌 LT、ST、侵袭性、黏着性试验及血清型测定,留便作轮状病毒及便+双份血清作诺瓦克样病毒测试。
8. 有症状的同性恋男子,乙状结肠镜检查应能对远端 15 cm 直肠炎(疱疹病毒、淋球菌、衣原体或梅素感染)与结肠炎(弯曲菌、志贺菌、艰难梭菌或衣原体〈LGV 血清型〉感染)或非炎症性腹泻(贾第虫病所致)作出鉴别。
9. 免疫功能障碍宿主须考虑的病原体范围甚广,包括病毒(如巨细胞病毒、单纯疱疹病毒、柯萨奇病毒、轮状病毒)、细菌(如沙门菌、鸟-胞内分枝杆菌、李斯特菌)和寄生虫(如隐孢子虫、类圆线虫、阿米巴、贾第虫)等。

(仿 Guerrant RL, Shields DS, Thorson SM, et al. Evaluation and diagnosis of acute infectious diarrhea. Am J Med, 1985, 78:91-98; Guerrent RL, Bobak DA. Bacterial and protozoal gastroenteritis. N Engl J Med, 1991, 325:327-340; and Choi SW, Park CH, Silva TMJ, Zaenker EI, Guerrant RL. To culture or not to culture: Fecal lactoferrin screening for inflammatory diarrhea. J Clin Microbiol, 1996, 34:928-932.)

治疗是充分补液,维持液体疗法,一般可口服葡萄糖-电解质溶液。特异性抗生素治疗是否切实有效,仍有争议。空肠弯曲菌多数菌株对红霉素以及四环素类、氯霉素、克林霉素、喹诺酮、氨基糖苷等虽皆敏感,但对青霉素、氨苄西林、头孢菌素类、TMP/SMZ 等则皆耐药。抗生素治疗指征仍有争议。几份研究指出:红霉素治疗虽能使便中细菌迅速消失,但病程并未因此而明显缩短。有些专家只对症状特别严重如高热、血性或严重腹泻、日托站中幼儿以及长期及复发性病例,给予抗菌治疗。像一切炎症性腹泻一样,弯曲菌肠炎也不宜用抗肠动药(antimotility agents)。

系统性空肠弯曲菌或胎儿弯曲菌血管内膜感染,口服红霉素似嫌不足,宜作 2~4 周杀菌性抗菌药注射治疗。

预后

空肠弯曲菌肠炎一般预后极佳，无论是否给予特异治疗，常为自限性。

预防

由于弯曲菌感染是粪便污染所致（常来自动物贮主），因此很多（即使不是大多数）弯曲菌感染都能通过教育来防范。最常见的传播途径是食品制作不当，牛奶未灭菌，饮用水处理不足。故肉和禽类充分制作、食品制作后充分洗手和饮水氯化消毒，可使弯曲菌感染的发生大为减少。告诫父母：家庭宠物病狗、病猫，可能藏匿有对人类的致病菌如空肠弯曲菌，应与幼儿分开，对它们的护理也要注意保持卫生。此外，越来越多的证据表明：对抗生素（包括喹诺酮类和大环内酯类）发生耐药的微生物正在增多，这与它们的广泛应用有关，特别是在动物中的应用，要注意限制，防止滥用。

推荐阅读

Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner T, et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. Clin Infect Dis, 2001, 32: 331 – 350.
各年龄组感染性腹泻发生率和美国传染病协会为病人处理及公卫监护提出的指导性意见。

Guerrant RL, Lahita RG, Winn WC, et al. Campylobacteriosis in man: Pathogenic mechanisms and review of 91 bloodstream infections. Am J Med, 1991, 325: 327 – 340.
人类弯曲菌病的发生机制及91例菌血症评述。包括胎儿/空肠弯曲菌感染及菌血症的临床表现。

Hoge CW, Gambel JM, Srijan A, et al. Trends in antibiotic resistance among diarrheal pathogens isolated in Thailand over 15 years. Clin Infect Dis, 1998, 26: 341 – 345.
这份重要研究报告报道泰国15年来腹泻病原体耐药性的发展趋势：弯曲菌对环丙沙星耐药性1991年前为零，1995年已增至84%；与此同时，对新药阿齐霉素耐药菌株亦达15%。

Kapperud G, Espeland G, Wahl E, et al. Factors associated with increased and decreased risk of Campylobacter infection: A prospective case-control study in Norway. Am J Epidemiol, 2003, 158: 234 – 242.
前瞻性病例对照研究证明：可使弯曲菌感染增多或减少的主要危险因素是饮未消毒水，吃烧烤，生吃禽蛋，与动物的职业性接触，吃未制熟牛肉等。

Kosek M, Bern C, Guerrant RL. The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000. Bull World Health Org, 2003, 81: 197 – 204.
从已发表资料对1992—2000年间全球腹泻发生态势的评估，发现死亡率虽已减低，但在发展中国家，5岁以下儿童死亡中，腹泻仍约占21%，每年以此死亡人数仍有250万之多。

Randall LP, Ridley AM, Cooles SW, et al. Prevalence of multiple antibiotic resistance in 433 Campylobacter spp. isolated from humans and animals. J Antimicrob Chemother, 2003, 52: 507 – 510.
分析从人体和动物分离到的433株弯曲菌对多种抗生素的耐药情况，指出这种耐药菌株正在增多。

Skirrow MB, Blaser MJ. *Campylobacter jejuni*. In Blaser MJ, Smith PD, Ravdin JI, et al (eds). Infections of Gastrointestinal Tract. New York: Raven Press, 1995, pp 825 – 848.
专著：《胃肠道感染》中有关空肠弯曲菌感染培养方法、流行病学、发病机制和临床表现的精彩评介。

Tam CC, O'Brien SJ, Adak GK, et al. *Campylobacter coli*——an important foodborne pathogen. J Infect, 2003, 47: 28 – 32.
结肠弯曲菌是人类弯曲菌病的第二位最常见病原菌，对公卫影响甚大。

Tee W, Mijch A. *Campylobacter jejuni* bacteremia in HIV-infected and non-HIV infected patients: Comparison of clinical features and review. Clin Infect Dis, 1998, 26: 91 – 96.
HIV感染和非HIV感染者空肠弯曲菌性菌血症的比较，艾滋病者菌血症发生风险增高，伴有肠外受累（如肺炎、蜂窝织炎等）。

Walker RI, Caldwell MB, Lee EC, et al. Pathophysiology of *Compylobacter* enteritis. Microbiol Rev, 1996, 50: 81 – 94.
有关空肠弯曲菌感染病理生理的综述，包括毒力菌株，发病机制和动物模型的建立。

（王贤才，郭聚甫 译；曾汉英，陈义明，杨婷 校）

第328章
霍　乱

William B. Greenough, Ⅲ

定义

霍乱(cholera)是一种流行性急性水泻病,病原是霍乱弧菌(*Vibrio cholerae*)血清群O1及O139,有散发,也有大规模暴发性流行。液体脱失可达于极度(每小时1 L),患者因富含溶质的体液由粪便大量流失,循环血浆量迅速匮乏,陷于循环衰竭而于若干小时中死亡。重病患者如不治疗,死亡率可达60%;也有轻症病例和带菌者,参与霍乱的传播。

病原

霍乱弧菌是短小稍弯、活动迅速的单鞭毛革兰阴性细菌,在相对简单基质上,即可在37℃有氧情况下生长。现在分类已列霍乱科(*Vibrionaceae*),是为数众多的地表水微生物之一,见于世界各地,特别是咸水和海水-淡水界面处。霍乱弧菌O血清群很多,但引起人类流行病的只限血清群O1和O139孟加拉型。1992年以前主要血清型是小川型(Ogawa)和稻叶型(Inaba),其次是彦岛型(Hikojima)。还有两个主要生物型,即"古典型"(classic)和"埃尔托型"(El Tor)。埃尔托型的特征是对多黏菌素B耐药,能凝集鸡红细胞,以及对弧菌嗜菌体(vibriophage)的特有易感性。这些标志都可用于流行病学调查。霍乱弧菌产生的剧烈外毒素即霍乱毒素,与肠上皮结合,在肠隐窝引起氯离子推动的分泌,并在绒毛顶端干扰钠与水的吸收。其他弧菌像大肠杆菌一样,虽能产生外毒素,但不具备引起流行的其他生物学特征。但是现在又有一种全新血清型(O139孟加拉型)成为重大流行的病原。

流行病学

霍乱被认为是一种古老的疾病,公元前500年即有清晰记述。现在全球流行(第7次大流行)是波斯湾埃尔托检疫站1911年最先发现的埃尔托型。由此造成的流行,1930年代首见于西里伯斯(Celebes),向西经东南亚于1970年代传播到地中海和非洲。但在恒河三角洲(Ganges delta),古典型霍乱弧菌迟至1960年代末才为埃尔托型所取代。美国密西西比河三角洲地区,自1973年以来,也有小量而规律性发生的流行。分离到的以埃尔托株为主。但自1990—1994年以来,已在减少,主要是由于旅游相关病例(来自拉美)的减少(图328-1)。1991年,霍乱弧菌O1埃尔托型在秘鲁引起霍乱的暴发性流行,以后席卷拉美。新起的霍乱弧菌O139孟加拉型,现已传播全球。霍乱弧菌O139孟加拉型也在全球传播,但美国尚无报道。

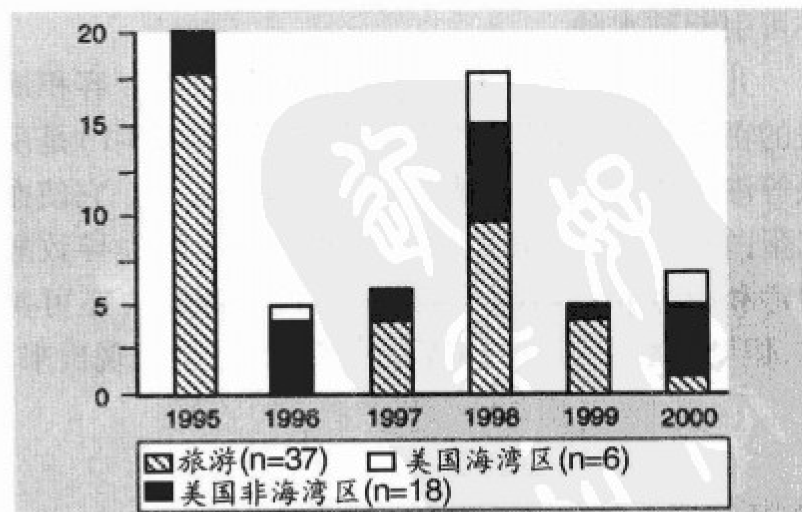


图328-1　1995—2000年间美国各年霍乱弧菌O1感染病例(n=61)和来源。(资料来源:Steinberg EB, Greene KD, Dopp CH, et al. Cholera in the United States, 1995～2000: Trends at the end of the twentieth century. J Infect Dis, 2001, 184:799－802.)

表 328-1

严重霍乱病人粪便和血浆典型化学成分

	粪便	血浆	
		未治	已治 †
钠离子*	138(105)	141	142
氯离子*	102(90)	107	106
钾离子*	18(25)	4.5	3.6
碳酸氢离子*	45(30)	9	21
动脉 pH	—	7.21	7.43
血浆比重	—	1.040	1.026

* 每升毫当量数。粪便栏括号内数字指 10 岁以下儿童。

† 补充水与电解质 4 小时后。

临床表现

霍乱能使身体完全正常的健壮成人，在 4 ~ 6 小时内死亡。当然更多死于 18 小时后。少数"干性霍乱"(cholera sicca)尚未发生腹泻即已陷于休克和死亡，是由于大量分泌物潴留在鼓胀的肠袢内，尚未以腹泻或呕吐形式宣泄。尽管霍乱可致严重病变，但也有很多人感染后只是出现轻度腹泻，与普通胃肠炎无异。流行期间，很多感染者皆无症状，或只有极轻微病变。

未经补液治疗时，霍乱病人表现为严重容积缺失症候：两眼深陷，皮肤充盈度差，声音嘶哑，极度口渴，心音微弱，末梢搏动软弱或无，肌痉挛严重。患者虽仍有定向力，但神情淡漠，只诉口渴。如患者幸能存活，而未予充分补液，会出现一段"反应期"，可因脓毒症和肺炎而发热。由于长期严重酸中毒，稍事补液亦可引起肺水肿。

儿童神志不清和惊厥可能反映低血糖。容积缺失的霍乱病人，初期实验室检查数据(表 328-1)是反映等渗液体流失，尚无清蛋白之类较大分子。它使血浆蛋白和血细胞浓度增高。碳酸氢离子流失导致酸中毒和动脉 pH 及碳酸氢离子减低。钾缺失亦可甚重，但要到酸中毒被矫正后，血浆低钾才会表现出来。

诊断

任何急性水泻病人，都应想到霍乱。居住在霍乱疫区或到该区旅游，更应提高警惕。急性水泻结伙出现，特别是发生在卫生条件不良的地区，尤需注意及早识别霍乱，以及早采取措施，防止大量死亡的悲剧。

治疗不能依托于病原学诊断。只要发现水泻，就应立即补液，不可迟延。治疗开始后，应由大便直接检查红、白细胞。除混有侵袭性微生物感染外(这在霍乱流行时也是有的)，粪便中出现红、白细胞，不是霍乱的特征。如有位相或暗视野镜检查条件，应以新鲜湿片检查弧菌的典型投掷样活动。确定这些活动细菌是否即为霍乱弧菌，可在湿片上加血清群 O1 和 O139 抗血清，观察制动效果，这是快速而特异的诊断试验。为提高试验的敏感性，可将粪样或直肠拭样在弧菌的富集培养基(enriched medium)(如碱性蛋白胨水)中孵育 12 ~ 18 小时。粪培养最好用选择性培养基，因为在常规肠培养基上，霍乱弧菌的菌落可能掩匿不显而甚易疏漏。有一种简便方法，即应用硫代硫酸盐柠檬酸盐 - 胆汁酸盐 - 蔗糖(thiosulfate citrate-bile salt-sucrose)琼脂(TCBS 琼脂)，性质极为稳定，对弧菌有选择作用。在 TCBS 琼脂上 37℃孵育 18 小时，即可形成不透明的低平黄色菌落。确定血清群和血清型，可作直接玻片凝集试验，所需特异抗血清，包括新 O139 孟加拉株的抗血清，都有商品供应。确定生物型技术要求较高，但对多黏菌素 B 耐药，不失为检测埃尔托型的快捷方法。还有一种针对霍乱弧菌 O1 脂多糖的单克隆抗体法即 SMART 试验，可用于快速诊断。世界各地很多地表水中的霍乱弧菌血清群 O1 和 O139，都能以基因扩增或免疫荧光法检出，常与水体中的浮游植物(phytoplankton)有关。

传播方式

流行期间霍乱主要是水源性传播。大量液便浸透衣裤、床单，使弧菌进入水源，污染环境。流行区常为极度贫困，缺乏安全供水。但葡萄牙有一次流行，只饮用瓶装水的极为小心谨慎的旅游者也被累及，经查水源来自已受霍乱弧菌污染的泉水。有时食品污染亦可传播此症。最常见的如生的或烹制不足的贝壳类，以污染水洗涤的新鲜蔬菜等。这些在近期拉美流行中，都已起到重要作用。共用水源的家庭和单位，还有发生二次传播的高度风险。家中食品和水源一般都被污染。只要想到一个成年病人，2 ~ 3 日中可能排出水便 30 ~ 50 L，又常因身体过于虚弱，不能使用便桶和厕所，就不难理解何以会造成难以收拾的污染。轻型病例和恢复期带菌者，也许在社区间传播疾病。所幸需要上报的长期带菌者为数很少。非流

行期很多劣质地表水中都有霍乱弧菌潜在，虽为不能培育形式，但仍可由特异性基因扩增法检出。

霍乱易感性

每年都有霍乱发生的地区，5岁以下儿童发生最多。较大儿童和成人发生率较低，是由于局部肠免疫而使发病风险减低，这些年龄较大的人占人口的大部分，很多病人是在5岁以后发生的。哺乳婴儿很少患霍乱，因为它们能从母乳得到抗体保护。多年未有过霍乱的群体发生霍乱时，就像菲律宾和非洲当前发生的大流行一样，各年龄组都同样受累，但发病率和死亡率仍以极幼和极老的极端年龄最高。胃酸分泌低、服用制酸剂和作过胃切除的人，尤易发生，因为霍乱弧菌对酸是极为敏感的。

霍乱更易侵害O型血者，病情也较重，而AB型的病情则较轻。无论宿主易感性如何，只要有安全管道供水和有效的废物消毒处理系统，发病风险就很小。

发病机制

吃进霍乱弧菌后，可以早在12小时后出现呕吐和腹泻，也可迟至1周以上尚未发生。霍乱活菌是在抵达十二指肠和空肠后发病的，此处的碱性pH、营养素和胆盐等，都利于霍乱弧菌的迅速繁殖。细菌通过主动活动，钻入黏膜层，附着于肠上皮刷缘(brush border)，在此分泌出剧烈的外毒素。它是一种84 000D的蛋白，由5个B亚单位组成，与细胞膜上一种特异性化学受体结合(GM_1-神经节苷脂)。毒性部分即A亚单位与B聚集体相连，一旦结合，即可取得进入门户。腺苷二磷酸(ADP)使G蛋白α亚单位腺苷基化，腺苷酸环化酶活力增加，从而使肠细胞及其他任何受累细胞中环磷酸腺苷活力增加。小肠最瞩目的改变是大量水泻，这是由于正常绒毛顶端钠离子及其伴随阴离子和水吸收的停滞，促使肠腺细胞分泌氯离子，同时吸引阳离子和水分从血流进入肠腔。这样就在十二指肠和空肠腔内形成大量溶质丰厚的激流，涌向头端时激起呕吐，由小肠涌入结肠即导致腹泻。霍乱时流失的液体并无粪便，而是稍具鱼腥味的微白色黏液性液体("米汤样粪水")。没有细胞损害，没有炎症，也没有血浆蛋白及血液有形成分逸人肠腔，肝和胰液、前列腺素和其他肠激素分泌也都增加。

霍乱的一切症候都来自液体流失，其组成接近于含钾与碳酸氢离子丰厚的血浆超滤液(表328-1)。没有证据表明霍乱毒素本身有何系统性影响，因为霍乱弧菌并不侵入体内，毒素也不被吸收。它的所有影响都是通过局部达到的，即黏着于肠内壁，产生与细胞表面结合的毒素。除上皮细胞外，肠表面其他细胞也受毒素影响，因释出细胞因子和神经信号而引起症状。

一线免疫防御虽在肠上皮局部，循环中还有针对特异O抗原的抗体。但这些检测只能用于流行病学调查，确定该病在特定群体中的流行态势。

治疗

及早、完全补充液体缺失，可以防止死亡和一切并发症的发生。以大米或其他淀粉类食品为基础的先进口服补液法，与静脉注射疗法和以葡萄糖为主的口服补液法，更能有效补液，并使腹泻和呕吐大为减少(30%～50%)。除最严重病例外，口服补液即足以治疗霍乱，特别是在腹泻伊始立即进行者。各种水泻流失的液体成分都是相似的，所差是在流失速率的快慢上。除已处于休克和昏迷的病例外，其他情况下皆以口服补液为治疗上策。因此无论是在医院、在家中还是在现场，都应选用口服补液疗法，因为它包含的风险小，费用低得多，无需经过培训的医务人员，而且是卓有成效的。由于发现肠黏膜通过共同转运途径(co-transport pathways)对钠的吸收，在霍乱和其他腹泻性病变时仍然存在，因而才能提出安全、价廉而有效的口服补液疗法。葡萄糖、氨基酸和小肽各由肠中单独共同转运途径吸收，钠离子则随同吸收。水和阴离子循渗透和电化学梯度而自肠腔向血流移动。

口服补液最初只限葡萄糖，虽亦极有效，但仍不能减少腹泻的液体损失。现有口服补水溶液成分和某些常规静脉补液成分均见表328-2。利用非化解淀粉的短链脂酸和适量蛋白或肽类促进结肠吸收，还能使口服补水溶液作用更为提高。

静注补液应限于早期未接受口服补液而陷于休克境地以及排出迅速已超出口服补液量的病人。因此在霍乱流行期间，一切涉危人员都应充分熟悉口服补液疗法，以及早使用，减少死亡和静脉输液的需要。口渴和排尿就是口服补液的可靠指标，即使对幼儿也

表 328-2

霍乱和急性腹泻时治疗溶液(口服及静脉注射用)

	基质(g/L)	Na^+	K^+(mmol/L)	碱基*	Cl^-	渗透压浓度
口服						
WHO/UNICEF	20(葡萄糖)	90	20	30	80	330
儿科用"Pedialyte"	25(葡萄糖)	45	20	30	65	300
米液	80(米)	90	20	30	80	240
婴儿用"Infalyte"	30(米蒸煮)	50	25	34	45	200
谷液"ceralyte"†	40(米蒸煮)	90	20	30	65	235
静脉注射						
达卡溶液	0	134	13	48(重碳酸盐)	99	294
Ringer‡	0	130	4	28(乳酸盐)	109	271

(WHO = 世界卫生组织;UNICEF = 联合国国际儿童紧急救援基金会。——译者)
* 一般用柠檬酸盐,但重碳酸盐亦同样有效;乳酸盐及乙酸盐用于静注溶液。
† 现有小包干粉剂供应。
‡ 尚含钙 3.0 mEq/L。

是适用的。它可以取代精确记录液体出入量和体重测定,而这些虽在高档医院也难以执行,更是流行情况下难以做到的。容量匮乏的休克病人,静脉输液时应以大号针头迅速输入,确保输注速率达到 50 ~ 100 mL/min,至使桡动脉恢复有力搏动。此后补液可稍减缓,以 2 小时补偿剩余缺失量。容积缺失严重的病例,液体缺失量可达体重的 10%(50 kg 体重的人即约为 5 L)。一旦病人体质略好,能够饮水时,即可开始口服补液,最好是米基(或其他谷物为基础的)溶液,并含适当溶质组分。充分饮用这样的液体,就无需再作静脉输注。不能饮用的半昏迷病人,可插鼻胃管进行肠饲补液。无论静脉注射还是口服补液,液体成分皆极重要,应能正确补偿所失溶质和水分(表 328-2)。很多通常用于腹泻病人的饮料,对霍乱病人都是不足的,但可作为口服补液的补充。呕吐不是口服补液疗法的禁忌。但高渗溶液则不可用。

如手头无口服补液盐类的商品制剂,可自行配制家用溶液。最安全有效的作法是以大米或其他合适的淀粉类食品,制成稠厚而尚可饮用的悬液。如有尚未烹制的半成品,最易配制,但亦非必需如此。以谷物制成的稠厚悬液 1 品特,加半匙盐(大约相当于以三指撮取的盐),烹饪加温只需使谷粉软化即可。这样调制的饮品,应在 6 小时用完,冷、热随意。此混合物中缺钾,可增添高钾食品。在水合状态保持良好的情况下,肾脏能对粪便中流失的碳酸氢离子进行补偿。为此儿童每小时即需饮用大量液体。每隔几分钟让病人酌为啜饮,以免胃充胀过度,引起呕吐。做到这些,当然也须付出大量劳动,但却无需医疗技能。因此在大量发病的流行期间,家属和亲友都可成为有效治疗的主力。

无论儿童还是成人,液体治疗都应根据渴觉、循环状况的观察、尿量、有无浮肿及肺底啰音等提示进行。饲食甚为重要,应立即开始。哺乳对患婴来说即极有用,虽说哺乳婴儿很少会得霍乱,除非是在非疫区,母乳中缺乏保护性抗体。食物应适口,含有丰富和复杂糖类,适合病人的饮食习惯。

辅助性抗生素治疗可能也是必要的。选用何药,应视流行菌株而定,如无耐药性,四环素类和大环内酯皆能收效。但是耐药性已甚常见,因此需注意监测,以免误用价格不菲而实无效验的抗菌药。抗生素预防于事无补,且会促使耐药菌株的出现。

预防

安全供水和妥善处理人类废弃物,即可预防霍乱,但在贫困地区,未必都能做到。病人迅速流失的大量液体,需用特制病床(霍乱病床)或粪便管道,以防对周围地区广泛播散。霍乱弧菌是很脆弱的细菌,对干燥、轻度氧化和酸性环境皆无抗拒性。因此很多方法都能有效消除物件污染。漂白粉就常采用。接触食品前应以肥皂水充分洗手。疑为霍乱的病人,应以电话或传真报告州卫生主管部门,因有发生流行风险。

现有霍乱注射疫苗无用,但死菌和类毒素口服疫苗有效,已有遗传改变的活疫苗收效殊佳。现有一种只需服 1 剂的霍乱口服活疫苗 CVD 103-HgR,已在很多国家获准上市,欧洲所用商名为"Orachol",加拿大

称"Mutachol"。这是一种可以连同 Ty 21a 伤寒疫苗一起,以液体配方服用的疫苗,8 日后即可取得保护作用。瑞典现有口服死菌疫苗,安全性和功效已为广泛现场试验所认定。

推荐阅读

Barua D, Greenough WB Ⅲ. Cholera. New York: Plenum Scientific Publishing Co, 1992.
有关霍乱的专著,对霍乱各方面论述甚详。

Butler TC. New developments in the understanding of cholera. Curr Gastroenterol Rep, 2001, 3: 315 - 321.
有关霍乱认识的新进展(综述)。

Field M. Intestinal ion transport and the pathophysiology of cholera. J Clin Invest, 2003, 111: 931 - 934.
肠离子转运与霍乱病理生理,在此基础上讨论霍乱与其他腹泻病的关系。

Ramakrishra BS, Venkataraman S, Srinivasan P, et al. Amylase-resistant starch plus oral rehydration solution for cholera. N Engl J Med, 2000, 342: 308 - 313.
抗淀粉酶淀粉加口服液治疗霍乱。

Sanchez JL, Taylor DN. Cholera. Lancet, 1997, 349: 1825 - 1830.
霍乱微生物学、流行病学、病原学、治疗和预防的近顷发展,包括旅游者和西半球面临的霍乱风险。

Steinberg EB, Greene KD, Dopp CH, et al. Cholera in the United States, 1995 ~ 2000: Trends at the end of the tweentieth century. J Infect Dis, 2001, 184: 799 - 802.
本文提供美国 1995—2000 年间有关霍乱的一些重要统计数据,参见本章表 328-1。

Wachsmuth IK, Blake PA, Olsvik O. *Vibrio cholerae* and Cholera: Molecular and Global Perspectives. Washington: ASM Press, 1994.
专著:《霍乱弧菌与霍乱:分子及全球前景》,对新流行株、流行病学及微生物学等皆有精彩论述。

(王贤才,郭累甫 译;曾汉英,黄益凡,杨婷 校)



第 329 章

肠道大肠杆菌感染

Richard L. Guerrant

大肠埃希菌即大肠杆菌(*Escherichia coli*)是正常结肠中的主要需氧大肠菌,但它也可能是肠道病原菌,引起肠道疾病一般是腹泻。大肠杆菌所致腹泻可以是水性、炎症性或血性,决定于细菌毒力性状(virulence traits)的遗传密码。因此按毒力性状界定致腹泻性大肠杆菌,肯定更具特异性。细菌所致疾病类型,就是由特异性毒力性状决定的,如肠毒素性、肠侵袭性、肠出血性、致肠病性或肠黏着性大肠杆菌性腹泻。以上各类,又可按肠毒素类型(如霍乱样不耐热毒素〈LT〉及耐热毒素〈ST〉)或黏着性(如局限性和消失性,聚集性或弥漫性)而进一步区分。具体说来,产肠毒素性大肠杆菌(enterotoxigenic *E. coli*)类细菌在全球各地,都是造成细菌性腹泻发病和死亡的主要病原,特别是热带发展中国家儿童和旅游者。总体说来,各种类型的大肠杆菌腹泻,不仅是细菌性肠道病原体所致病变的主要类别,同时也反映肠道病原菌致病的多种方式。

如表 329-1 所示,至少有 3 种不同类型的大肠杆菌毒素能促使肠分泌(ETEC),其他是肠侵袭性大肠杆菌(EIEC),还有些是引起食物源性出血性结肠炎(EHEC),产生志贺菌样毒素(EHEC),而最早为人所知的经典型致肠病性大肠杆菌(EPEC)血清型,既不产肠毒素,也无侵袭性,而是附着于上皮。还有一些肠黏着性大肠杆菌,具有聚集(EAggEC)或弥漫性黏着(DAEC)特性,与热带发展中国家儿童及获得性免疫缺陷综合征(艾滋病)者中的长期腹泻有关。

病原

大肠杆菌是肠杆菌科(Enterobacteriaceae)中一种触酶阳性、氧化酶阴性、革兰阴性小杆菌,特征是能还原硝酸盐,发酵葡萄糖(乳糖亦常能发酵),能活动(有周毛)或不能活动。甲基红反应阳性,Voges-Proskauer、尿素酶、苯丙氨酸脱氢酶和柠檬酸剂等反应皆为阴性。大肠杆菌是人类和其他哺乳动物肠道的主要兼性革兰阴性杆菌。像其他革兰阴性细菌一样,脂多糖细胞壁中含有脂质 A 和 2-酮基-3-脱氧辛酸(KDO),这种核心糖脂已被用于开发疫苗,对其他革兰阴性细菌的系统性感染,也有交叉保护作用。光滑型(S 型)大肠杆菌与核心糖脂相连的是 O 特异性糖链,共有 169 个 O 血清群和至少 60 种不耐热蛋白鞭毛(H)抗原,现菌株即以此作血清分型。历史上还有过约 80 种不耐热荚膜(K)抗原的记载(L,B,A),但未涉及近顷发现的黏着、肠毒素、细胞毒素和侵袭性因子,也是特定血清型可能获得或丧失的,因为它们是由可传递遗传因子编码的,如质粒(plasmids)、噬菌体(bacteriophages)等。因此,作为正常人类肠道普通寄居物,如果具备一种以上在肠道移生和产生毒力的特定性状,就能成为致病菌。其他性状如 O 和 H 血清群,对某些肠病性和肠侵袭性细菌可能也是重要的。由于某种(些)尚未尽悉的原因,正常人类结肠中,居主导地位的只限少数几种 O 血清群(1,2,4,6,7,8,18,25,45,75,81 等),而表 382-1 中所载其他 O 群,一般(不是绝对)都有特定毒力性状,因而在肠中的致病机制亦属不同类型。侵袭性大肠杆菌的 O 抗原,常与各种志贺菌有交叉反应,这也进一步提示除 140-Md 质粒外,血清型在发病机制中也有作用。

流行病学

肠道大肠杆菌感染实际上是通过粪-口途径获得的,说明人类是大多数已知致肠病型大肠杆菌的主要

表 329-1

各型大肠杆菌所致肠道感染

类型	机制	主要 O 血清群	遗传密码	检测方法	临床综合征
产肠毒素性大肠杆菌(ETEC)					
1. 霍乱样不耐热毒素(LT)	激活腺苷酸环化酶	6,8,11,15,20,25,27,63,80,85,139	质粒	ELISA,RIA,PIH,Y1 细胞,18-h 环,基因探针	水泻,旅游者腹泻
2. 耐热毒素(STa、STh 或 STp)	激活肠鸟苷酸环化酶	12,78,115,148,149,153,155,166,167	质粒(转座子)	ELISA,RIA,哺乳小鼠,6-h 环,基因探针	水泻,旅游者腹泻
3. 耐热毒素(STb)	?;非环腺苷或鸟苷一磷酸		质粒	小猪环,基因探针	?
肠侵袭性大肠杆菌					
4. 肠侵袭性大肠杆菌	细胞侵袭和蔓延	11, 28ac, 29, 124, 136, 144, 152, 164, 167	质粒(140 Md,pWR110)	Sereny 试验,基因探针,(赖⁻,MN,oft,乳糖⁻)	炎症性疾病
肠出血性大肠杆菌					
5. 肠出血性大肠杆菌(EHEC)	志贺菌样毒素(SLT)和黏附素菌毛	26,29,113,121,128,139,145,157;偶为 55,111	噬菌体及黏附素质粒	ELISA 检 SLT,血清型 HeLa,Vero 细胞,山梨醇,琼脂,SLT 或 eae 基因探针	非炎症性血性腹泻;溶血尿毒综合征
致肠病性大肠杆菌					
6. 局灶性附着和消失性大肠杆菌(EPEC)	附着,继使黏膜消失	55, 111, 119, 125, 126, 127, 128, 142, 158	质粒(60 Md, pMAR2)+染色体性(*esp*, eae,*tir*)	血清型,局灶性 HEp2 黏附,基因探针(用于 EAF 或 eae)	婴儿腹泻
肠黏着性大肠杆菌					
7. 肠聚集性大肠杆菌(EAggEC)	移生? 毒素(EAST,EALT)	3,15,44,51,77,78,91	质粒	HEp2 细胞黏附;AA 探针	持续性腹泻
8. 弥漫性黏着性大肠杆菌(DAEC)	移生(F1845 菌毛黏附素)	75 (F1845), 15 (571),? (189)	染色体性/质粒	HEp2 细胞黏附,DA 基因探针	18 月龄以上幼儿的持续性腹泻

ELISA = 酶联免疫吸附分析;RIA = 放射免疫分析。

贮主。产肠毒素大肠杆菌也是重要的兽医病原菌,特别是对小牛和小猪而言。但动物菌株的附着性状不同于感染人类的菌株,在流行病学上可能也有相当影响。

产肠毒素性、肠侵袭性和肠聚集性大肠杆菌的感染剂量,已由志愿者测定为 $10^6 \sim 10^{10}$,一般还需在污染食品或水载体中再事繁殖后,进行传播。家中、餐馆、街头商贩制作的食品以及很多热带地区的饮用水,发生产肠毒素性大肠杆菌严重污染的情况,已被证实,饮水和食品污染可能是获致感染的主要途径,主要发生在温暖和潮湿季节。近 30 年来,不同类型水/食物源性大肠杆菌腹泻的重大流行事件,都在美国发生过。如一家深孚众望的国家公园就曾发现产肠毒素性大肠杆菌(ETEC)所致大规模水源性腹泻的暴发性流行;而一次波及甚广的肠侵袭性大肠杆菌(EIEC)肠炎暴发性流行,经查是由于食用一种法国乳酪。近来发现与肠出血性大肠杆菌(EHEC)(O1570:H7 等)有关的非炎症性血性腹泻正在增加,经查是由于大供货商和几家快餐连锁店销售的汉堡包,或因饮用未经消毒灭菌的污染苹果汁或误食种芽(如苜蓿芽)所致。EHEC 感染特别令人震惊,因为它的发生正在增多,并能引起溶血-尿毒综合征(hemolytic-uremic syndrome),虽经抗菌治疗,仍可致死亡。产肠毒素性大肠杆菌和致肠病性大肠杆菌血清型(EPEC)所致院内暴发性流行,在美国和其他工业化国家住院婴儿中,亦偶见发生。

像大多数腹泻病一样,产肠毒素性大肠杆菌感染最高发病年龄段,也是幼儿,特别是断奶期间,此时由产肠毒素性大肠杆菌所致腹泻,约占 15% ~ 50%。像无免疫经历的幼儿一样,到热带地区旅游的人,2 ~ 3 周中发生旅游者腹泻的几率可达 30% ~ 50%,除非绝对禁用未经处理的水、冰和未经烹饪的食品。世界大多数热带地区,旅游者腹泻最常见的病原菌都是产生 STa、LT 的产肠毒素大肠杆菌(第 330 章)。

在有产肠毒素性大肠杆菌感染流行的热带或其他流行区,成年居民持续发生产 STa 肠毒素(免疫原

性较低)的大肠杆菌显症性感染,可能具有免疫学意义。与此相反,疫区成年居民常带有产LT肠毒素的大肠杆菌而无症状,提示他们如未从防止细菌移生上得到保护,也能得到免于发生症状的好处。

侵袭性大肠杆菌的有限资料提示:感染所需菌量是较高的。像产肠毒素性大肠杆菌感染一样,这样大量的细菌可以在食品中迅速传播,发病率甚高。产肠毒素性大肠杆菌主要见于城市,特别是未满1岁的住院婴儿,医院婴儿室中交叉感染甚为明显。过去几十年中,在工业化国家,散发病例虽仍有,但夏季院内EPEC腹泻流行事件则已发生渐少,病情也较轻。但在热带地区儿童和艾滋病患者中,肠聚集性大肠杆菌(EAggEC)已成为持续腹泻和营养不良的重要病原。

发病机制和病理

大肠杆菌肠道感染的发生机制,是由吃进污染食品或水中细菌开始的,细菌首先面对的是正常胃酸屏障。产肠毒素性大肠杆菌和肠侵袭性大肠杆菌似皆对胃酸敏感,胃酸中和,可使感染所需菌量减少100~1000倍。细菌进入后,经过2~7日潜伏期,细菌即在此期间,移居肠道受累部分,产生毒素,入侵细胞或破坏细胞功能。产肠毒素性大肠杆菌对小肠上部的移生表现最为典型,至少涉及5种主要移生因子抗原群中的一种(即细菌体表的菌毛或纤维蛋白结构)。移生菌毛使细菌与小肠上部细胞表面受体结合,释出肠毒素,使正常吸收减少,形成水和电解质的净分泌。不耐热毒素(LT)分子量约86 000,有一能结合的活性亚单位,与霍乱毒素一样,也与单涎酸神经节苷脂(monosialoganglioside)(Gm 1)受体结合。同时也像霍乱毒素一样,活性亚单位腺苷二磷酸使腺苷酸环化酶调节亚单位核糖基化,而使腺苷酸环化酶激活。由于氯分泌增多、钠吸收减少,造成等渗性电解质净流失,必须给予补偿,以防发生严重脱水和低血压及其可能后果。其他菌株产生的耐热毒素(STa),由18~19个氨基酸组成,分子量小得多(<2000),可使肠颗粒性鸟苷酸环化酶激活。像环磷酸腺苷一样,这样产生的环鸟苷酸也能造成净分泌。第三种大肠杆菌肠毒素(STb)是使猪肠分泌而不是使腺/鸟苷酸环化酶活化,尚未发现STb对人类有何致病作用。同样,分别见于ETEC、EAggEC和EIEC的肠毒素LTⅡ、EAST、EIET等,作用现亦不详。移生状态和肠毒素产生,都是在可传递质粒上编码的。除脱水并发症外,唯一有意义的病理改变是肠杯状细胞黏蛋白缺失。

其他大肠杆菌(常为表382-1中的某些血清群)与志贺菌一样,也能入侵上皮细胞并事繁殖,可使豚鼠发生结膜炎(Sereny试验),引起结肠炎和血性腹泻。像志贺菌病一样,炎症反应亦极突出,便中有大量多形核白细胞。结肠黏膜和黏膜下层可见斑片性急性炎症,表面上皮可见局灶性脱失,但一般不会向更深层侵袭或向系统播散。虽然肠侵袭性大肠杆菌和志贺菌一样,对上皮细胞的侵袭性似都由一120~140 Md大质粒编码,但有几个染色体决定簇包括O抗原等,在构成完整侵袭毒力中仍有重要作用。

最早发现的经典型致肠病性大肠杆菌血清型,虽不产生各已知肠毒素,亦无侵袭性,但作为婴儿腹泻的病原还是非常明确的,并有一系列染色体和质粒编码的性状,协调最初对刷缘上皮的附着和以后的消失。经典性揭示的EPEC血清型如O55和O111等,大多以质粒编码局限性黏着于上皮细胞,以及由染色体介导的对微绒毛的附着和消失。固有层还可见到绒毛萎缩、黏膜变薄和炎症,肠腺细胞不同程度增生。这些形态学改变还伴有黏膜刷缘酶的减少,影响吸收功能而致腹泻。

肠出血性大肠杆菌主要如血清型O1570:H7,还有血清群O26、O39等,与食物源性非炎症性血性腹泻的流行事件有关,可致溶血-尿毒综合征。细菌产生的志贺菌样毒素,引起结肠黏膜的典型出血性改变,合并溶血-尿毒综合征。乙状结肠镜检查只能发现黏膜中度出血,钡灌肠可见升结肠和横结肠提示黏膜下水肿的指压征(thumbprint pattern)。有些病人有浅表溃疡,水肿的黏膜下层轻度中性粒细胞浸润。EAggEC(以聚集形式附着于黏膜,产生耐热和不耐热“毒素”)、DAEC及单独移生以何机制引起腹泻,目前尚未明了。

临床表现

大肠杆菌肠道感染最常见的临床征象是水泻,这是产肠毒素性大肠杆菌感染的特征,特别是对幼儿和热带或欠发达地区的旅游者而言。病情轻重不一,严重的可出现霍乱样腹泻,危及生命,幼儿和老人尤甚,更易发生由脱水、营养不良和电解质紊乱(特别是血

钾减低和酸中毒)造成的严重后果。

潜伏期(2~7日)视接种菌量大小而异。典型症状如违和、痉挛性腹痛、纳差、水泻等,有时伴有恶心呕吐和低烧。病程1~5日,常为自限性,很少超过10日或2周。感染产生ST与LT或单独ST的大肠杆菌,病情常比感染只产生LT的大肠杆菌严重。黏膜吸收功能障碍还会持续1~3周,这对热带和欠发达地区感染腹泻病的营养不良孩子,无异雪上添霜。

ETEC感染以结肠炎为特征,常伴有腹痛、高热、里急后重、血便或脓血便,而与志贺菌病(菌痢)相似,实际上,ETEC与志贺菌关系就很密切。潜伏期一般1~3日,病程7~10日,常为自限性。

新生儿室中EPEC感染的暴发性流行,轻的只是短暂轻泻,重的可能迅速死于剧泻,早产儿及体质原本不佳的婴儿,后果更为严重。1950年以前,发达国家中病情较重的似甚常见,近来流行和散发病例亦有明确记载。

出血性结肠炎见于产志贺菌样毒素的大肠杆菌(EHEC)O1570:H7,O260:H11等,表现为肉眼可见的血性腹泻,发热及便中炎症性渗出液则几近于无。腹泻虽为自限性,但有相当数量的儿童和成人以后发生可能危及生命的溶血-尿毒综合征或血栓形成性血小板减少性紫癜。婴儿室及其他机构中EHEC所致出血性肠炎的暴发性流行,情况可极严重,也比过去认识的更为常见。两次流行事件的潜伏期3~4日(范围1~7日),特征是自限性,病程5~12日(平均7.8日)。

肠聚集性大肠杆菌与发展中国家儿童及艾滋病患者的持续性腹泻与营养不良有关。广泛黏着的大肠杆菌,还与18月龄以上儿童腹泻有关。

诊断

一切出现血性腹泻的病人,除应以酶联免疫吸附法(ELISA)检查肠出血性大肠杆菌(EHEC)或以其他方法检测志贺菌样毒素(SLT)和山梨醇阴性EHEC O157:H7外,大肠杆菌性腹泻的病原学确诊必须明确特异性毒力性状如肠毒素、侵袭性、肠黏着性以及血清型等,为此需作专业免疫学检查、组织培养、动物实验生物测定、基因探针等工作,而这些通常只能在科研和参照性实验室中才能完成。实际上除EHEC外,这些检测工作从临床角度而言亦无必要,耗资不菲而所获甚少,除非是在暴发性流行期间,或出于科研的需要。所幸根据临床和流行病学情况,常能作出疑似诊断。如热带欠发达地区的自限性非炎症性腹泻,最可能的病原是产肠毒素性大肠杆菌、轮状病毒(幼儿)和诺瓦克样病毒。各型大肠杆菌相关毒力性状的特异检测方法,均见表329-1。在霍乱地方流行区和可能吃未经充分烹制海鲜的滨海地区,弧菌感染亦不可忘。如非炎症性腹泻持续不已,特别是伴有体重减轻时,应想到蓝氏贾第虫(*Giardia lamblia*)及隐孢子虫(*Cryptosporidium*)感染。暴发性食物中毒时,要想到金黄色葡萄球菌、产气梭菌(*Clostridium perfringens*)和蜡状芽孢杆菌(*Bacillus cereus*)。

结肠炎症并有高热、里急后重,便中有白细胞、黏液和血,很可能是肠侵袭性大肠杆菌所致,但还应即送粪培养,检查常见侵袭性病原菌如空肠弯曲菌、志贺菌、沙门菌甚至艰难梭菌、小肠结肠炎耶尔森菌(*Yersinia enterocolitica*)、非霍乱性弧菌(第327章)。另一方面,血性腹泻如无高热,便中白细胞甚少或无(便中乳铁蛋白水平增高甚微或无),应立即想到产志贺菌样毒素的肠出血性大肠杆菌(EHEC)如O157:H7株。后者常被认为是山梨醇阴性大肠杆菌,可能需在血清型及产生志贺菌样毒素方面深入检查。

治疗

像所有腹泻的治疗一样,主要是补充和保持水和电解质。产肠毒素性大肠杆菌感染时,水与电解质流失可甚严重,甚至危及生命,但一般仍能以简便的口服补液法矫治,即与第328章所述,利用对钠联葡萄糖及氨基酸吸收功能完好,口服补液,游离水随意饮用,哺乳婴儿继续喂乳,及早恢复进食,补偿营养缺失。

由于大肠杆菌腹泻多为自限性,因此抗菌药作用仍有争议,但对补液来说,只居次要地位。在产肠毒素大肠杆菌药敏状况仍佳的地区,早期应用SMZ-TMP、四环素或喹诺酮类抗生素,如旅游者在进入热带疫区稀便初现时即开始用药(第330章),可使3~5日病程减至1~2日。抗肠动药的应用则需适度,因可能使炎症性腹泻更为加剧或持续更久,EHEC感染还可使溶血-尿毒综合征(HUS)发生风险增加,而且它虽能使腹痛和明显腹泻暂时减轻,在减少液体流

失上实无功效。考虑到婴儿病情可能甚重，有时儿科医师对已确诊致肠病性大肠杆菌感染的新生儿，给予新霉素（neomycin），日量 100 mg/kg，3～4 次分服，共 5 日。次水杨酸铋（bismuth subsalicylate）可使旅游者腹泻症状减轻，但需注意水杨酸盐的中毒剂量。还有很多药物都能改善实验性腹泻时的吸收，减少其分泌，但在临床应用方面仍嫌不足，或毒性太大，目前尚难推荐应用。

抗菌药治疗 EHEC 感染、预防严重并发症的作用，仍有争议。治疗溶血-尿毒综合征需进行周密的支持疗法，可能尚需血浆交换。

预后

各种类型大肠杆菌腹泻如经适当治疗，总体说来预后良好。但是大肠杆菌及其他常见腹泻对发病率和死亡率的影响（特别是对反复感染的营养不良幼儿），仍是全球性重要卫生问题，在一些过渡区，这个问题可能还在加剧。EHEC 感染后可能发生溶血－尿毒综合征等严重并发症。

预防

很多大肠杆菌肠道感染的预防，说到底是与经济发展水平、卫生设施和质量合格的充分供水条件等有关。在过渡期，特别是尚不具备合格供水和卫生条件的地区，采取某些措施如至少哺乳 6～12 月、注意洗手之类卫生要求，亦可使大肠杆菌性肠道感染的发生率减低。到欠发达或热带地区旅游的人，避免饮用未经处理或煮沸的水或冰，不吃未经烹饪的水果、蔬菜（它们可能已用高度污染的水作过“保鲜”处理）。虽然有些抗菌药已证明预防性应用可收短时效果，但由于耐药菌的迅速出现和不加节制地广泛应用可能发生的副作用而大为受挫。如产肠毒素性大肠杆菌中，对四环素的耐药性即甚常见，对 SMZ-TMP 甚至某些喹诺酮类耐药的，也在世界各地迅速出现。此外，现正开发的类毒素及移生因子疫苗，预防产毒素性大肠杆菌腹泻，看来是很有前途的。但充分烹制牛肉（特别是汉堡包），注意洗手及其他卫生措施，是可使日托中心和养老院中 EHEC 感染基本控制的。

推荐阅读

Annual report of the OzFoodNet network, 2002. Foodborne disease in Australia: incidence, notifications and outbreaks. Commun Dis Intell, 2003, 27: 209－243.
分析澳大利亚食物源性疾病，证明产志贺毒素大肠杆菌和溶血－尿毒综合征已比弯曲菌病、沙门菌病、志贺菌病少见得多，而与耶尔森菌、伤寒和李斯特菌病相当。

Bhan MK, Raj P, Levine MM, et al. Enteroaggregative *Escherichia coli* associated with persistent diarrhea in a cohort of rural children in India. J Infect Dis, 1989, 150: 1060.
报告一组肠聚集性大肠杆菌所致印度农村儿童持续性腹泻的病例，这是新型大肠杆菌临床意义的最先报道。

Carter AO, Borczyk AA, Carlson AK, et al. A severe outbreak of *E. coli*. In Blaser MJ, Smith PA, Raudin JI, et al (eds). Infection of the Gastrointestinal Tract. New York: Raven Press, 1995, pp 739－761.
专著：《胃肠道感染》中有关大肠杆菌所致暴发性流行的精彩论述，介绍正在增加的肠出血性大肠杆菌感染及其并发症问题，常与少数汉堡包及其他食品有关，另亦见于日托站和有关单位。

Carter AO, Borczyk AA, Carlson AK, et al. A severe outbreak of *E. coli* O1570:H7 associated hemorrhagic colitis in a nursing home. N Engl J Med, 1987, 317: 1496－1500.
报道一家养老院中一次与大肠杆菌 O1570:H7 有关的共同疫源性出务 结肠炎暴发性流行事件，可能是人际传播的，表现为血性腹泻及溶血－尿毒综合征等严重症候。

Davis KC, Nakatsu CH, Turco R, et al. Analysis of environmental *Escherichia coli* isolates for virulence genes using the TaqMan (R) PCR system. J Appl Microbiol, 2003, 95: 612－620.
报告一种筛查致病性特强的 O157:H7 方法。

Guerrant RL, Steiner TS, Lima AAM, Bobac DA. How intestinal bacteria cause disease. J Infect Dis, 1999, 179: S331－S337.
本文以不同类型大肠杆菌，说明肠道细菌是如何破坏黏膜功能而致病的。

Kosek M, Bern C, Guerrant RL. The global burden of diarrhoeal disease as estimated from studies published between 1992 and 2000. Bull World Health Organ, 2003, 81: 197－204.

世卫组织从1992—2000年已发表文献作出的全球腹泻病分析，指出其在发展中国家仍是5岁以下儿童死亡重要原因(占21%)，每年死亡达250万人。

Levine MM. *Escherichia coli* that cause diarrhea: Enterotoxigenic, enteropathogenic, enterohemorrhagic, and enteroadherent. J Infect Dis, 1989, 155: 377 – 389.
有关大肠杆菌性腹泻发生机制的精辟论述，包括产肠毒素性、致肠病性、肠出血性和肠黏着性等机制。

Molina PM, Parma AE, Sanz ME. Survival in acidic and alcoholic medium of Shiga toxin-producing *Escherichia coli*. O157:H7 and non-O157:H7 isolated in Argentina. BMC Microbiolm, 2003, 3: 17.
报告从阿根廷分离到的产志贺毒素大肠杆菌O157:H7株和非O157:H7株对6%乙醇和pH低至2.5都有令人惊异的抗性。

Nataro JP, Kaper JB. Diarrheagenic *Escherichia coli*. Clin Microbiol Rev, 1998, 11: 142 – 201.
有关致腹泻性大肠杆菌感染发病机制研究的新进展。

Steienr TS, Lima AAM, Nataro JP, Guerrant RL: Enteroaggregative *Escherichia coli* produce intestinal inflammation and growth impairment and cause interleukin-8 release from intestinal epithelial cells. J Infect Dis, 1998, 177: 88 – 96.
本文最先报道肠聚集性大肠杆菌在热带儿童中所致腹泻的发生机制，是它可使肠上皮细胞释出白介素-8，并因营养不良而影响患儿的生长发育。

(王贤才，郭聚甫 译；曾汉英，曹桢舜，杨婷 校)



第 330 章
旅游者腹泻

R. Bradley Sack

从发达国家到发展中国家旅游的人，发生急性感染性腹泻即“旅游者腹泻”（travellers diarrhea），亦可冠以更带色彩的名称，即把旅游者发现病变时所在地方名称带上。实际上病原与引起地方性腹泻（主要在儿童）的病原是相同的，世界各地卫生条件欠佳处，皆可发生此症。来自卫生条件好的发达国家旅游者（第 300 章），在某种意义上，可以看作免疫状态稚嫩的“儿童”，突然转移到一个地方性感染流行区，对当地病原体极为易感。除了在共同疫源性腹泻病暴发性流行期间（如大量粪便污染供水）外，旅游者的发病率在所有人口结构中都是最高的。到发展中国家旅游的人，约 25% ~50% 旅游者都会在最初 3 周中发生腹泻，以后随着免疫的发生而大为减少。

与此相反，从发展中国家到其他发展中国家旅游的人，由于此前已接触过这些病原并产生免疫，因此发病率一般大为减少。因此他们到发达国家旅游不致发病，也在情理之中。

病原

此症在世界各地，都不乏研究报告，现知最常见的病原体是产肠毒素性大肠杆菌（enterotoxigenic *Escherichia coli*）。其他一些细菌、病毒、寄生虫较少（表 330-1）。但在某些地区和某些季节里，弯曲菌（*Campylobacter*）及沙门菌（*Salmonella*）的发病率亦可极高。即使是现在，也有很大一部分（20% ~30%）腹泻发作未能作出微生物学诊断，新的病原体仍在不断发现。但与“流行”观念相反，由溶组织阿米巴（*Entamoeba histolytica*）及蓝氏贾第虫（*Giardia lamblia*）引起的旅行者腹泻为数是较少的。

临床表现

旅游者腹泻的临床症候主要是细菌（特别是大肠杆菌）肠毒素引起的非发热性分泌性水泻（第 329 章）。水泻一般持续 2 ~4 日，最严重时，每日可能大便 15 ~20 次，水与电解质大量流失，致有脱水症候。但绝大多数病情都轻得多，每日腹泻 3、5 次，重要性主要在于影响旅行者的活动。由侵袭性细菌如志贺菌、弯曲菌等所致病变可类似痢疾，腹痛，便中有血（第 326 章）。

几乎所有发作都是自限性的，但也有少数（<3%）持续不愈，回国后尚需检查。有些长期不愈可能是溶组织阿米巴、蓝氏贾第虫及环孢子虫（*Cyclospora*）所致，后者是最近在发展中国家发现的一种细胞内球虫。

传播

肠道病原体传播，几乎都是通过粪便污染食品和水而发生的。对旅游者风险最大的是未经烹饪或未

表 330-1

旅游者腹泻的病原体

病原体	百分数
产肠毒素性大肠杆菌	20 ~50
肠聚集性大肠杆菌	5 ~15
志贺菌	5 ~10
沙门菌*	<5
弯曲菌*	<5
轮状病毒	<5
蓝氏贾第虫	<5
溶组织阿米巴	<3
隐孢子虫	<5
环孢子虫*	<1
其他 †	<1
病原不明	20 ~30

*在某些地区可能更多。

† 包括产志贺菌毒素性大肠杆菌、霍乱弧菌、非霍乱弧菌、其他病毒等。

去皮的食品,从路边摊贩购得的食品,以及非冷藏条件下放置甚久的食品。

治疗

腹泻虽说一般都是自限性的,但特异性抗菌治疗已证明可使病程明显缩短,因此仍应建议用药。除最重腹泻外,自行服药治疗都是上策。因此医生应向旅游者交代如何识别此症,何时服用自备药物。

自行治疗的目的,是使旅游者不必因此而再向当地基层医生讨教,而他们可能提供不尽稳妥的建议和药物。治疗包括必要时特异性补液、针对最可能病原体的抗菌治疗以及必要时针对大便频作和痉挛性腹痛的对症疗法。

补液可以增加液体入量的方法进行,如腹泻轻微时,增加汤量和果汁即可。腹泻较重时,可口服葡萄糖(或米基)电解质溶液,现已开发出可用于一切腹泻脱水的制品,任何病原所致腹泻和任何年龄病人皆可服用。现已有这样的液体包装上市,旅游者可以随身携带,必要时即可兑上瓶装水服用。

氟喹诺酮类抗菌谱包括弯曲菌,故对此病的病原覆盖面最广。但需注意,现在弯曲菌也有耐药性出现。环丙沙星 500 mg 每日 2 次应用最广,还有很多氟喹诺酮如诺氟沙星(norfloxacin),氧氟沙星(oflaxacin),氟罗沙星(fleroxacin),以及氨曲南(aztreonam),阿奇霉素(azithromycin)等,也同样有效。其他已用过的药物如 TMP-SMZ,多西环素(doxycycline)等,由于细菌耐药增多,疗效已较差。

抗肠动药如洛哌丁胺(loperamide)与抗菌药合用,可使病程更为缩短,故可推荐,特别是病情恢复快慢至关重要,如乘坐长途巴士或重要约会等。近来研究证明抗菌药加洛哌丁胺单剂顿服,极为有效。

次水杨酸铋的对症效果亦有证明,但不是很突出,确切作用机制现亦未详。白陶土-果胶制剂则无明显疗效。

预防

由于传播途径已知,因此坚持只吃未污染的水和食品,应能得到完全预防。这已在部队和巡航舰只上得到证明,它们的所有食品都是卫生制备和包装的。但对一般旅游者,只能从当地取得食品,因此遭遇污染恐难尽免。在发展中国家,即使是“最好”旅馆,也可能有不卫生的厨房,因此“头等”旅客也难例外。

很多研究证明:短程(<3 周)旅游中,很多药物如能定时服用,可使腹泻的发生减少 80% ~90%。即在抵达旅游地前一日开始服药,持续到离境之日停药。已经作过充分研究并被推荐用于预防的抗菌药,也就是用于治疗的药物:诺氟沙星和环丙沙星(ciprofloxacin)。其他药物如红霉素(erythromycin),美西林(mecillinam),甲氧苄啶(trimethoprim)等,虽亦有效,但尚未经广泛测试。多西环素是最早证明有效的药物,现已不再推荐,因为产肠毒素大肠杆菌发生耐药的已大为增多。由于氟喹诺酮类抗菌谱包括弯曲菌,因此能对此病提供覆盖面最广的防护。非抗菌药如次水杨酸铋(BSS)每日 4 次,也能提供明显但程度较差(约 60%)的保护。

何时预防性应用抗菌药,何时需由病人及早开始治疗,还有不同意见。应根据以下情况来考虑:所有去发展中国家旅游的人,无论是否服用抗生素,肠内微生物丛都会发生改变,包括耐药菌的获得。在大多数发展中国家,无需处方即可随时购得抗生素,故其应用甚为广泛,旅游者服用抗生素对当地微生物生态学影响可能是微不足道的。因此预防性应用抗生素时实际需要考虑的是药物的副作用。不良反应虽不多见,但有些旅游者却未幸免。禁忌证包括已知过敏、妊娠和年龄。因此对考虑预防用药的人,我们的建议是:旅游者参加的应是一次短期(<3 周)旅行,本人要求服用抗生素,对可能发生的副作用风险表示了解和接受。有些旅游者尚有内科病,发生腹泻更为不利,也应在预防用药上特加关注。更广泛的作法是让旅游者自行带药,发病时随即自行用药。

旅游者腹泻问题还将继续存在,直到发展中国家卫生条件全面到达工业化国家水平,或开发出针对腹泻主要病原体的有效疫苗(作用于产肠毒素性大肠杆菌和志贺菌的疫苗,已在现场测试中)。因此在今后一段时间内,对这个常见症候尚须继续给予关注。所幸以我们现在对病原和传播方式的了解,可以做得更加合理和有效。

推荐阅读

Diemert DJ. Prevention and treatment of travelers' diarrhea. Prim Care, 2002, 29: 843 - 855.
旅游者腹泻的预防和自疗，对病人的实用性建议。
Ericsson CD, DuPont HL, Steffen R (eds). Travellers' diarrhea. London: BC Decker, 2003.
有关旅游者腹泻的专著。

（**王贵才，郭景甫** 译；曾汉英，张正明，杨婷 校）

第331章

耶尔森菌感染

J. Glenn Morris, Jr.

耶尔森菌属(genus *Yersinia*)从人类至少已分离到10个菌种。小肠结肠炎耶尔森菌(*Y. enterocolitica*)、假结核耶尔森菌(*Y. pseudotuberculosis*)和鼠疫耶尔森菌(*Y. pestis*)(鼠疫病原菌)是人们熟知的人类致病菌,本章将讨论与这3种耶尔森菌有关的疾病。近20年来,DNA杂交和其他技术的应用,又发现了7种"小肠结肠炎耶尔森菌样菌种",即弗氏耶尔森菌(*Y. frederiksenii*)、克氏耶尔森菌(*Y. kristensenii*)、中间耶尔森菌(*Y. intermedia*)、阿氏耶尔森菌(*Y. aldovae*)、莫氏耶尔森菌(*Y. mollaretii*)(前为小肠结肠炎耶尔森菌生物群3A)、伯氏耶尔森菌(*Y. bercovieri*)(原小肠结肠炎耶尔林菌生物群3B)以及罗氏耶尔森菌(*Y. rhodei*)。这7种耶尔森菌的抗原有时与小肠结肠炎耶尔森菌相同(故可以小肠结肠炎耶尔森菌分型血清测定血清型),在有些实验室的鉴定系统中,可能就作为小肠结肠炎耶尔森菌鉴定。虽然有人认为对艾滋病和其他免疫缺损者有致病作用,但它们对人类是否确有致病作用,尚有争议。

小肠结肠炎耶尔森菌

定义

小肠结肠炎耶尔森菌是能引起胃肠炎、肠系膜淋巴结炎和回肠炎("假性阑尾炎")以及脓毒症的肠道病原菌。感染还能激起各种自身免疫现象,如反应性关节炎等。

分布和流行病学

小肠结肠炎耶尔森菌在外界分布甚广(较冷和温带地区尤甚),常移生于野生及家养动物。它是猪咽部的常见共生菌,屠宰后,约25%~90%猪舌能分离到具致病潜能的菌株。比利时是世界上小肠结肠炎耶尔森菌病发生率最高的地区之一,该国所见此菌感染,58%是由于吃生猪肉;美国则与家庭自制腊肠有关。小肠结肠炎耶尔森菌暴发性流行,还与牛奶有关,因为该菌能在冷藏温度下生长。小肠结肠炎耶尔森菌可由宠物或显性症状或无症状带菌者带入家内,一旦在寓内立足,最易受到感染的似为婴幼儿。

在加拿大和西欧一些地区,小肠结肠炎耶尔森菌所致急性腹泻病,与沙门菌不相上下,而比志贺菌为多。但美国由腹泻便样分离到的此菌稍少,一般约为沙门菌的5%~10%。热带地区分离率低得多。如孟加拉国的一项研究指出:7岁以下儿童腹泻便样中,分离到小肠结肠炎耶尔林菌的只有0.06%。检出率如此之低,可能一方面是反映非寒冷地区环境中分离率即低,同时也与穆斯林国家限制猪肉的习俗有关。

发病机制

小肠结肠炎耶尔森菌是细胞内病原菌。能进入并在巨噬细胞中生存,还可在淋巴结及其他淋巴组织中长期存在并事生长。产生一种以上蛋白性肠毒素,腹泻可能即由其所致或与此有关。小肠结肠炎耶尔森菌感染后的自身免疫现象,似为宿主与细菌抗原之间的交叉反应所致;几种设想的靶抗原正在积极研究中,包括可能与HLA-H27抗原交叉反应的细菌抗原。

与人类疾病有关的最常见小肠结肠炎耶尔森菌是血清群O:3,O:5,27,O:8;O:9等,生物群1B,2,3,4等,它们都有特异性质粒和染色体毒力基因。

临床表现

小肠结肠炎耶尔森菌感染的最常见临床症候是腹

泻,常伴有腹痛和发热,呕吐约见于20% ~40%病例。腹泻轻至中度,持续1~2周。约10% ~20%病例为血性腹泻。现有的不多资料提示白细胞增多亦常见。

腹痛可极剧烈而类似阑尾炎,且可在无腹泻时发生。为此已有几起与共同食物源性小肠结肠炎耶尔森菌传播有关的“假性阑尾炎”暴发性流行事件发生。近来美国一项研究指出:据聚合酶链反应(PCR)资料,“肉芽肿性阑尾炎”(granulomatous appendicitis)病例中,25%是耶尔森菌感染所致。

小肠结肠炎耶尔森菌还能引起咽炎(一次波及多州的大型流行中,确定为此菌所致者占8%)、肝和脾脓肿、腹膜炎和败血症。脓毒症的发生,与铁负荷过重(以及治疗铁负荷过重而应用的去铁胺〈deferoxamine〉)、肝硬化、慢性肾衰竭、糖尿病和免疫抑制等基础病变的存在密切相关。还有因输入红细胞中有此菌污染而发生脓毒症的报道。极幼(<3月龄)婴儿发生肠道感染时,对该菌败血症的易感性似增加,患儿不一定发热,但可有失蛋白性肠病(protein-losing enteropathy)和生长迟缓。

小肠结肠炎耶尔森菌感染能激起多种自身免疫过程,最显著的如结节性红斑(*erythema nodosum*)和反应性多关节炎(reactive polyarthritis)。关节炎一般是在胃肠症状发生后1~2周内出现,通常见于HLA-B27阳性患者。受累关节不能培养到活菌,但从滑液细胞和末梢血单核细胞已鉴定到耶尔林菌抗原。小肠结肠炎耶尔森菌感染还与Reiter综合征、心脏炎症、肾小球肾炎、Graves病及桥本甲状腺炎等有关。

诊断

诊断需由大便、血液或其他临床样本中分离到小肠结肠炎耶尔森菌。血清学诊断小肠结肠炎耶尔森菌感染,在欧洲应用甚广,但美国一般尚未开展。

治疗

现有资料并未证明抗菌治疗对无并发症的小肠结肠炎耶尔森菌性肠炎有何效验,但却表明系统性疾病及局灶性肠外感染仍需抗菌治疗。体外试验小肠结肠炎耶尔森菌对氨基糖苷、氯霉素、四环素、TMP-SMZ、第三代头孢菌素和喹诺酮等皆为敏感,而对青霉素类及第一代头孢菌素则皆耐药。有资料提示:肠外小肠结肠炎耶尔森菌感染首选药物为氟喹诺酮类,严重病例可再加一种第三代头孢或氨基糖苷。氟喹诺酮类治疗对感染后并发症有何影响,尚无定论。

预后

小肠结肠炎耶尔森菌性肠炎,很多都是自限性的,可以完全恢复。小肠结肠炎耶尔森菌脓毒症的死亡率,原来在50%以上。近期报道,在严格抗菌治疗和积极支持疗法下,死亡率已降至约7.5%。关节炎可能持续数月(有一项研究是平均3.2月),约半数病例留下轻微症状,约1% ~2%病例发生慢性关节炎。

假结核耶尔森菌

假结核耶尔森菌(*Y. pseudotuberculosis*)是肠系膜淋巴结炎(mesenteric adenitis)的最常见病原。日本有儿童肠炎报道(Izumi① 热),肝病和免疫抑制者中则可发生败血症。此菌在环境中分布甚广(流行区中包括井水和山泉),野生动物及家畜带菌。继发性免疫并发症如结节红斑、关节炎、肾功能障碍等亦有记载,朝鲜近来有一项研究指出患儿中14%发生急性肾衰竭。应用抗生素对感染后并发症的发生似无影响。

鼠疫耶尔森菌

定义

鼠疫耶尔森菌(*Y. pestis*)是鼠疫(plague)的病原菌,临床最常见的是腹股沟淋巴结鼠疫(腺鼠疫)(bubonic plague),即局限性淋巴腺炎,败血症及肺型亦有发生。鼠疫流行曾对人类历史有过重大影响,现在病例虽主要限于一些孤立性流行灶区,但近来马达加斯加、印度、厄瓜多尔、秘鲁和东非等地的流行,说明仍能在人类中传播。1994年印度的鼠疫流行也说明精神冲击的重大影响,鼠疫成为社会的流行诊断,苏拉特(Surat)早期报道的肺鼠疫病例,造成当地约

①经查:发音为Izumi的日本地名有三:出水(北纬32°东经130°),和泉(北纬34°东经135°),泉(北纬38°东经140°);此处指何处未详。

——译者

200万人口中60万人的大逃亡。鼠疫可能成为生物恐怖主义袭击手段,也是公众和公卫当局日益关注的问题。

分布和流行病学

在啮齿动物中,鼠疫是通过啮齿动物→蚤→啮齿动物的途径传播(森林鼠疫)。受染蚤类及啮齿动物死后亦可污染土壤,从非感染区迁来的啮齿动物,在此前已受染区打洞时,即可受染。这种循环可以相对稳定(地方性兽病),亦可发生周期性流行(兽疫流行)。在这个天然循环中,人类是意外卷入的宿主,当受染蚤类叮咬人类,或与受染动物(包括野生肉食动物、兔、猫、狗等)直接接触或以其体液经皮肤种入后,即可受染。影响啮齿动物繁殖的气象因素,也能影响疫区人类发病率。

人与人之间的直接传播,只发生在肺鼠疫的情况下。但是现有资料提示:肺鼠疫在人际间的传播风险是较低的。传播是通过飞沫发生,似需亲密接触才有可能。

美国鼠疫见于西经100度以西地区,从北达科他至得克萨斯。最常受累的动物是松鼠、石松鼠(岩黄鼠)(rock squirrels)、草原犬鼠(prairic dogs)等。从1947—1999年,共向美国疾控中心(CDC)报告412例。近来上报的病例中,约1/3发生在当地印第安人中,可能与生活方式有关,即与草食动物为伴,并有狗协助。1977—1998年间,美国共有23例,感染可能源出于猫,有些似乎是猫把细菌经肺传播给人。

临床表现

鼠疫最常见的表现形式是急性局部淋巴结炎即腺鼠疫。一般在2~6日潜伏期后出现症状,突见发热、发冷、软弱、头痛,很快即有一处淋巴结肿大、疼痛,一般是在腹股沟、腋窝或颈部,卵圆形,长约1~10 cm,被覆皮肤隆起、发热,绷紧或发红。淋巴结肿(横痃)本身质硬,触痛极为明显,无波动性。腺鼠疫病人一般都无皮肤损害。但据越南报道,约1/4病例横痃附近或受累淋巴结引流区有脓疱、水疱、焦痂或丘疹,可能正是蚤叮咬接种处。

如不治疗,迅速发展为败血性,中毒明显,虚脱、休克。白细胞计数增多,并可发生弥散性血管内凝血。皮肤可见紫癜,并有血管炎及血栓形成。有些病人不发生横痃,而直接进入败血症(败血性鼠疫),这类患者诊断可能特别困难,因为起始症状是相对非特异性的,如发热、咽痛、头痛、肌痛、违和、恶心、腹泻、呕吐等。

鼠疫的可怕并发症之一即肺鼠疫。细菌血行播散引起继发性肺炎,也可能是原发性鼠疫性肺炎(primary plague pneumonia)。患者出现咳嗽、胸痛,并可咯血。放射线检查为斑片性支气管肺炎或融合性实变。痰为脓性,内含病原菌。鼠疫脑膜炎发生较少,一般是腺鼠疫治疗不当1周以后发生,但亦可以原发症候出现而未伴有淋巴腺病。

近来对鼠疫耶尔森菌可能作为雾化吸入的生物恐怖主义武器一事感到忧虑。一旦发生这样的事件,预计接触后1~6日内,可能出现发热、咳嗽、胸痛、咯血等症候,以后2~4日内,病情发展迅速,如不及早治疗,将陷于脓毒性休克,死亡率很高。

诊断

诊断鼠疫可由血液、横痃穿刺或痰分离鼠疫耶尔森菌。痰或横痃穿刺物经革兰染色或荧光抗体发现典型细菌,结合临床表现,亦可作出疑似诊断。还已推出F1抗原酶联免疫吸附分析(ELISA)和浸渍测试法,后者检痰,可以快速诊断肺鼠疫。

治疗和预后

如无治疗,鼠疫死亡率在50%以上,原发性败血性或肺鼠疫,几皆难免一死。美国报道的死亡率仍达22%,主要由于正确治疗启动迟延。因此一旦想到鼠疫,就应立即开始治疗。

链霉素是首先推出的对鼠疫有效药物,在未经其他药物对照试验的情况下,仍为首选药物。氯霉素和四环素亦可备选。动物研究提示其他氨基糖苷和氟喹诺酮类(环丙沙星、氧氟沙星等)可能亦有功效。但青霉素和第一代头孢菌素无效,以之治疗死亡率甚高,故不当用。但近来一份报告,从马达加斯加分离到一株鼠疫耶尔森菌、对多种"一线抗生素"(包括链霉素、氯霉素、四环素和磺胺药)皆耐药,说明对分离到的细菌皆需常规检测药敏性。休克和弥散性血管内凝血的病人尤须加强支持疗法。

封闭性和群体性意外事件时的接触后治疗与预防建议见表331-1。

表 331-1

专家组为封闭性群体性意外事件时发生的肺鼠疫治疗以及接触后预防提出的建议

病人分类	建议疗法
封闭性意外事件	
成人	首选疗法： 链霉素 1 g IM 每日 2 次 庆大霉素 5 mg/kg IV 每日 1 次，或首剂 2 mg/kg，以后 1.7 mg/kg IM 或 IV 每日 3 次[†] 备用疗法： 多西环素 100 mg IV 每日 2 次[‡] 或 200 mg IV 每日 1 次 氯霉素 25 mg/kg IV 每日 4 次[§]
儿童[‖]	首选疗法 链霉素 15 mg/kg IV 每日 2 次（每日极量 2 g） 庆大霉素 2.5 mg/kg IM 或 IV 每日 3 次 备用疗法： 多西环素： ≥45 kg 时，用成人量 <45 kg 时，2.2 mg/kg IV 每日 2 次（极量：200 mg/d） 环丙沙星 15 mg/kg IV 每日 2 次[‡] 氯霉素 25 mg/kg IV 每日 4 次[§]
孕妇[¶]	首选疗法： 庆大霉素 5 mg/kg IM 或 IV 每日 1 次，或首剂 2 mg/kg 后，1.7 mg/kg IM 或 IV 每日 3 次 † 备用疗法： 多西环素 100 mg IV 每日 2 次或 200 mg IV 每日 1 次 环丙沙星 400 mg IV 每日 2 次[‡]
群体性意外事件和接触后预防	
成人	首选疗法： 多西环素 100 mg 口服每日 2 次[††] 环丙沙星 500 mg 口服每日 2 次[‡] 备用疗法： 氯霉素 25 mg/kg 口服每日 4 次[§**]
儿童[‖]	首选疗法： 多西环素[††] ≥45 kg 时，用成人量 <45 kg 时，2.2 mg/kg 口服每日 2 次 环丙沙星 20 mg/kg 口服每日 2 次 备用疗法： 氯霉素 25 mg/kg 口服每日 4 次[§**]
孕妇[¶]	首选疗法： 多西环素 100 mg 口服每日 2 次[††] 环丙沙星 500 mg 口服每日 2 次 备用疗法： 氯霉素 25 mg/kg 口服每日 4 次[§**]

[*] 这是平民生物防御专家组的统一意见，无需再由食品药品管理局（FDA）批准。应选用一种抗菌药。治疗须持续 10 日。病情改善时，可改口服疗法。IM = 肌肉注射；IV = 静脉注射。

[†] 氨基糖苷类剂量须按肾功能调整。有证据提示庆大霉素 5 mg/kg IM 或 IV 每日 1 次对儿童有效，但在临床实践中尚未广泛认同。1 周龄以下新生儿和早产儿应用庆大霉素 2.5 mg/kg IV 每日 2 次。

[‡] 可以其他氟喹诺酮代替（剂量按年龄）。环丙沙星儿童剂量以 1 g/d 为限。

[§] 浓度须保持在 5～20 μg/mL。浓度 >25 μg/mL 时可致骨髓抑制（可逆）。

[‖] 对儿童环丙沙星剂量不可超过 1 g/d，氯霉素不可超过 4 g/d。2 岁以下儿童不用氯霉素。

[¶] 新生儿庆大霉素首剂应为 4 mg/kg。

[#] 群体性事件时鼠疫疗程 10 日。接触后预防鼠疫感染的疗程为 7 日。

[**] 2 岁以下儿童不用氯霉素。口服制剂只见于美国以外国家。

[††] 应以四环素代替多西环素。

仿 Inglesby TV, Dennis DT, Henderson DA, et al. Plague as a biological weapon: Medical and public health management. Working Group on Civilian Biodefense. JAMA, 2000, 283: 2281－2290.

预防

一切疑似鼠疫病例，皆需立即上报当地卫生主管部门。腺鼠疫患者如无咳嗽且胸片正常，应置于防范分泌物引流的位置，如有任何肺受累征象，即应严格隔离，防止空气传播。隔离要持续到抗菌治疗至少 3 日后。临床取样需极戒备，以减少皮肤接触及使细菌气溶胶化的风险。疑似或确诊肺鼠疫病例的密切接触者（包括医疗人员），应以四环素或磺胺药化学预防。

生活在地方流行区的人，应劝告加强自我防护意识，防范啮齿动物和蚤类，如减少住室附近啮齿动物数，必要时应用杀虫剂以控制蚤类数量。兽医要警惕猫感染传播此症的可能。现有甲醛处理的鼠疫死菌疫苗供应。拟去疫区旅行的人，生活和工作中需与野生啮齿动物密切接触的人，以及必须处置鼠疫菌培养的实验室工作人员等，皆应建议接种。但是有资料提示：此疫苗预防肺型鼠疫的作用有限。以 F1 和 V 抗原为基础的新的亚单位疫苗（subunit vaccines）可能对肺鼠疫起到防护作用，现正积极研制中。

推荐阅读

Abdel-Hag NM, Asmar BL, Abuhammour WM, et al. *Yersinia enterocolitica* infection in children. Pediatr Infect Dis J, 2000, 19:954-958.

7 年来儿童耶尔森菌感染 142 例的流行病学和临床特征。

Crook LD, Tempest B. Plague: A clinical review of 27 cases. Arch Intern Med, 1992, 152:1253-1256.

报道新墨西哥州盖洛普印第安医学中心 1965—1985 年所见 27 例鼠疫,19 例为腺鼠疫,8 例为败血症鼠疫。

Frean J, Klugman KP, Arntzen L, et al. Susceptibility of *Yersinia pestis* to novel and conventional antimicrobial agents. J Antimicrob Chemother, 2003, 52:294-296.

作者等的研究证明鼠疫耶尔森菌对头孢托仑(cefditoren)及氟喹诺酮类药物最为敏感。

Inglesby TV, Dennis DT, Henderson DA, et al. Plague as a biological weapon: Medical and public health management. Working Group on Civilian Biodefense. JAMA, 2000, 283:2281-2290.

讨论鼠疫可能被用作生物恐怖主义武器问题,以及一旦发生这类事件时的处理建议。

Neubauer HK, Sprague LD. Epidemiology and diagnostics of Yersinia infections. Adv Exp Med Biol, 2003, 529:431-438.

耶尔森菌感染的流行病学和诊断。

Ratsitorahina M, Chanteau S, Rahalison L, et al. Epidemiological and diagnostic aspects of the outbreak of pneumonic plague in Madagascar. Lancet, 2000, 355:111-115.

报道肺鼠疫在马达加斯加的一次暴发性流行,包括流行病学分析及诊断方法。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,曹诚,杨婷 校)

第 332 章
土拉菌病(兔热病)

William Schaffner

定义

土拉菌病(兔热病)(tularemia)是感染性人兽互通病(infectious zoonosis),病原土拉弗兰西斯菌(*Francisella tularensis*),是革兰阴性需氧多形小杆菌。很多动物都带此菌,最突出的如兔、松鼠和麝鼠(muskrats)。人类获致感染的途径不一;直接接触受染动物组织,吃污染的水或肉,受染蜱或斑虻(deer fly)叮螫,吸入含菌气溶胶等。虽然土拉弗兰西斯菌传染性很强,实验室工作人员处理此菌培养皿时的风险也是显而易见的,但它却是一种不在人际间传播的疾病。

1837 年日本最先报道吃野兔肉后发生一种伤寒样病,美国 McCoy 在 1906 年注意到圣弗兰西斯科(即旧金山)大地震后,有可能发生腺鼠疫(bubonic plague)的暴发性流行,当时已发现松鼠中有一种鼠疫样病变发生。经过不懈努力,终于分离到第一株病原菌,命名为土拉菌(*Bacterium tularense*),因为患病松鼠是在加州土拉郡发现的。以后 Edward Francis 确定斑虻能把感染由动物传播给人,并对本病的临床特征作了详尽描述。1959 年,细菌属名改为弗兰西斯菌属,此病亦常称为兔热病(rabbit fever)或"斑虻热"(土拉热)。

流行病学

土拉菌病只见于北半球,美国、加拿大、墨西哥、日本和欧洲特别是斯堪的纳维亚地区皆有报告,但英国尚无报道。美国自 20 世纪下半叶以来,报道病例数也在减少,如 1939 年高达 2291 例,目前每年报道约 125 例。所有大陆各州都有此病发生,尤以阿肯色、密苏里、俄克拉何马和南达科他 4 州为甚,报道的病例约占 56%,马塞诸塞州马撒葡萄园岛(islands of Martha's Vineyard)也是土拉菌病的疫源地。

美国土拉菌病一般是由蜱叮螫或接触受染动物(特别是兔)获致的。目前以与蜱有关的病例为主,夏季发生。美国最常见蜱媒是木蜱(安氏革蜱,*Dermacentor andersoni*),犬蜱(变异革蜱,*D. variabilis*),弧星蜱(美洲钝眼蜱,*Amblyomma americanum*)。秋冬之交还有一较小的发病高峰,是由猎兔活动带来的,狩猎者以剥兔皮、取出内脏为乐事。对狩猎者加强公卫教育,可使他们感染此病减少。蚊虫是北欧的常见虫媒。个别病例是由受染动物咬伤而获致感染的,比较常见的情况是:咬人动物刚吃过受染动物,使其口腔受到污染。猫咬伤所致土拉菌病,大多属于这种情况。

男子发病数各年龄组都比女子高,可能由于他们在室外参加与动物有关的活动较多,采取防止蜱叮螫的防护措施又较少。各年龄段都可受累,而以 5 ~ 14 岁和较大成人居多。美国发生最多的是土著印第安人和阿拉斯加土著人(0.50:100 000),白人风险较低(0.040:100 000),美国黑人和亚洲太平洋岛民中土拉菌病发生最少(<0.010:100 000)。

土拉菌病一般都是散发性感染,但由实验室接触,地表水污染,处置麝鼠,割草,修枝等,也能追溯到突发性流行的事件。割草修枝时,看来是受染者自己造成的环境,即由受染啮齿动物所排尿、粪中土拉菌气雾化,引起原发性肺土拉菌病的。土拉菌能在水、泥淖和稻草中生存数周至数月。

近来由于土拉菌病也可能用作生物恐怖主义武器而引起人们的关注。由于它传染性高(少到 10 个细菌就能诱发肺病),易于传播,急性期又难以迅速作出诊断,受到生物战专家的重视。因此一旦发现土拉菌病,需立即向当地公卫管理部门报告。发现非寻

常类型疾病,也须从常规和生物恐怖事件两方面进行研究。

病理生物学

主要有2亚种(生物变种)。土拉弗朗西斯菌土拉生物变种(*F. tularensis* biovar *tularensis*)(A型)对动物和人类毒力较强,生化反应不同(可由甘油产酸,有胍氨酸酰脲酶〈citrulline ureidase〉活力),是北美常见的生物变种。与此相反,土拉弗朗西斯菌古极地生物变种(*F. tularensis* biovar *palaearctica*)(B型)毒力较低,常见于欧洲和亚洲。但土拉菌的特异毒力因子尚未检出。

土拉菌能通过几个途径感染人类,包括皮肤,黏膜,胃肠道,呼吸道等。土拉菌需在细胞内定居,能在巨噬细胞和其他细胞中繁殖。进入皮肤和皮下组织后,即在局部繁殖,引起化脓坏死性反应,初期是多形核白细胞反应,以后即有巨噬细胞和淋巴细胞涌入。这些化脓性损害发展为肉芽肿。在此过程中,早期和晚期都能发生菌血症。感染可向淋巴结、肝、脾、肺和胸膜扩散,活土拉菌能在组织中持续存在很长时间,故治疗后仍易复发。

临床表现

土拉菌病的临床表现已分为6类:溃疡淋巴腺性,淋巴腺性,眼淋巴腺性,伤寒样,口咽性,肺性等。这样的分类虽说历史久远,但也不能拘泥,很多病人可能兼具几型表征。病程长短,决定于入侵门户,系统性受累程度,以及感染菌株的数量和毒力等。

无论入侵门户如何,土拉菌病的一般表现都相似。接触后,一般潜伏期3~5日(范围1~21日)。起病急骤,突发高热[≥38.3℃(101℉)],发冷,不适,头痛等。肌痛、呕吐、腹痛等亦可有之。约半数病例脉搏低于发热预期水平(脉搏体温分离)。1~3日后热可稍退,后又复发,并与其他症状一起,持续2~3周。如未治疗,体重减轻、易致疲劳、淋巴腺病等可能持续数周。

溃疡淋巴腺型病变是多数医生最易识别的土拉菌病。患者除发热及其他体质性症状外,引流接种处的淋巴结肿大并有压痛。一般都在腋下或腹股沟,与此同时,或在淋巴结病发生前后1~2日内,有一局部损害出现。它就发生在入侵处,开始是疼痛或有压痛的红色小丘疹,发展为脓疱,坏死而成溃疡,边缘锐利而稍见隆起,基底平伏,发黑。未经治疗,数周后溃疡也会愈合,留下瘢痕。由蜱诱导的感染,损害在躯体,腰周,会阴等处,相关淋巴结亦肿大。儿童常因颈和头发受蜱叮螯而使枕及颈部淋巴结肿大。动物接触致病损害常在手和前臂。损害可能是多发的。由于细菌激起的是局限性肉芽肿性反应,因此无并发症的土拉菌病不会发生明显的淋巴管炎,但个别病人沿淋巴引流处可能出现孢子丝菌病样小结链。

有这些看似"局限"病变的患者,临床症候常提示感染实际比这涉及范围更广。如咽痛患者,有时咽部潮红,胸片可见下叶斑片性浸润、胸水及肺门淋巴腺病等改变。

腺型病变的临床症候实与此同,只是没有局部损害。患者有发热、体质性症状和淋巴腺病。局部损害可能已在某处,但未被察觉,或因损害很小,病人就医时即已愈合。此型病变只见于3%~20%病例。伤寒型病例无淋巴结体征,而以原因不明性发热出现。这类病例除非医生对土拉菌病保持高度警惕,注意了解与蜱和动物接触史,就可能失察。个别病例可因血培养阳性而幸能诊断。

眼淋巴腺型病例罕见(<5%),感染通过气雾或污染手指而由结膜囊侵入时发生。几皆为单侧性,表现可极剧烈:眼睑发炎、肿胀,结膜水肿,疼痛性结膜炎等。睑结膜常有灰色小结和溃疡,相当于溃疡淋巴腺型病变时的皮肤损害。局部淋巴结受累部位系在头颈。

口咽型土拉菌病美国也不常见,发生在由口腔和咽部黏膜入侵时。疫源为水和食品污染(烧烤时未充分制熟)。患者可有疼痛性渗出性咽炎和扁桃体炎,咽部溃疡,咽后及颈淋巴结肿大等征。

虽然其他类型土拉菌病也能以肺炎为其表现之一,但**肺土拉菌病**(pneumonic tularemia)是指一种另以肺炎为特征的病型。约见于报道病例的10%,因吸入性接触而发生。正是这型病变,可能成为生物恐怖主义的武器。除发热、违和外,患者可有干咳,胸骨下不适,胸痛,呼吸困难,咽痛等症状。就系统性疾病而言,这些肺部症状可能不是很突出的。患者也不致咯血。体检所见视肺内病变范围和分布而定,从无著变到明显实变和胸水不等。放射线征从早期轻微支气管周围浸润到明显支气管肺炎和胸膜渗漏等改变。肺门淋巴腺病见于1/3以上病例。检痰意义不大,胸

水淋巴细胞常在 $1000/mm^3$ 以上。革兰染色阴性,胸膜活检偶见肉芽肿,故可能误作结核。如无蜱和动物接触的病史提示,土拉菌病肺炎就可能被认为是反应不佳的社区获得性肺炎,为此常以氟喹诺酮类抗生素作经验性治疗,无疑也使一些未被诊断的土拉菌病肺炎病例得到治疗。

诊断

土拉菌病的鉴别诊断涉及很广。局部损害可能误作猫抓病(cat-scratch disease),棕色隐士蛛叮螫(brown recluse spider bites),海分枝杆菌感染(*Mycobacterium marinum* infections),单纯疱疹感染等,损害位于会阴和阴茎时,甚至需考虑到梅毒和软下疳。肺土拉菌病类似一般社区获得性肺炎和一些不常见感染如鹦鹉热(psittacosis),军团病(legionellosis),Q 热等。淋巴腺型和类伤寒型可能类似伤寒,布鲁菌病(brucellosis),埃利希菌病(ehrlichiosis),以及其他表现为非特异性发热的疾病等。

常规实验室检查无特殊发现。白细胞计数可能仍在正常范围,也可能增多。有些病人血小板减少,肝酶活力增高,还可出现无菌性脓尿。血培养和组织取样培养,如所用基质含半胱氨酸,可能培养到土拉热弗兰西斯菌。疑为土拉菌病时,要通知实验室,以准备适当培养基,同时注意防护,以免发生危险的气溶胶。

诊断土拉菌病,一般是以试管凝集或微量凝集技术,做血清学诊断。但抗体水平须待起病 11 日后,才能到达诊断水平。急性期一次测得的抗体效价 $\geq$ 1:160,可以提示诊断,但确诊仍需测得急性期和恢复期抗体效价增长 4 倍。病后 IgM 和 IgG 抗体增高可能持续多年。

治疗

由于土拉菌病是相对罕见的疾病,因此只能综合体外研究和积累的临床经验提出治疗建议。抗菌药以链霉素和庆大霉素较好,二者疗程都是 10 日。链霉素 1 g 肌注,每日 2 次。庆大霉素更易得到,5 mg/kg 肌注或静注,每日 1 次。氯霉素和四环素也都用过,但它们都是抑菌剂,以此治疗土拉菌病,复发率比链霉素和庆大霉素治疗时高。氯霉素还有骨髓毒性,故现已罕用。多西环素 100 mg 静注每日 2 次,疗程 14 日。近年来,环丙沙星治疗收效的病例也在增多,剂量 400 mg 静注每日 2 次,疗程 10 日。只要病人能耐受,二者都可改为口服。

预防

预防土拉菌病,要减少与蜱类接触,不要直接接触野生动物。防蜱服装需覆盖腕、踝,经常检查是否有蜱附着,还可用含间苯甲酰二胺(diethyltoluamide;DEET)的驱蜱剂。出游时处置野餐动物特别是兔类毛皮时需戴手套,所有野兔及其他野宴肉品都须彻底制熟。

过去对作土拉菌研究的人员用过一种减毒活疫苗,能提供部分保护。但这种疫苗已无商品供应。

预后

未能得到治疗前,急性土拉菌病常持续 1 月,以后数月亦感虚弱无力。死亡率约 10%。正确诊断和治疗下,死亡率现已不到 1%。

今后展望

由于警惕到土拉菌病可能成为生物恐怖主义武器,因此对此病及其发生机制已引起新的关注。重点是要努力开发快速诊断试验和新的疫苗,鉴定毒力因子。

推荐阅读

Dennis DT, Inglesby TV, Henderson DA, et al. Tularemia as a biological weapon: Medical and public health management. JAMA, 2001, 285: 2763 – 2773.

土拉菌病用作生物武器时的医学和公卫处理。
Ellis J, Oyston PCF, Green M, Titball RW. Tularemia. Clin Microbiol Rev, 2002, 15:631-646.
有关土拉菌病发生机制的综述。
Evans ME, Gregory DW, Schaffner W, McGee ZA. Tularemia: A 30-year experience with 88 cases. Medicine, 1985, 64:251-269.
30年来治疗土拉菌病88例的经验总结。重点讨论临床表现。
Feldman KA, Enscore RE, Lathrop SL, et al. An outbreak of primary pneumonic tularemia on Martha's Vineyard. N Engl J Med, 2001, 345:1601-1606.
报道美国马塞诸塞州所属马撒葡萄园岛一次意外的土拉菌病突发事件,和就此所作明智而严峻的公卫处理。
Haristoy X, Lozniewski A, Tram C, et al. *Francisella tularensis* bacteremia. J Clin Microbiolm, 2003, 41:2772-2776.
报道以现代分子诊断法成功诊断土拉菌性菌血症。

(王贵才 译;宁敏磊,杨婷 校)

第333章
炭 疽

Jonas A. Shulman
Henry M. Blumberg

定义

炭疽(anthrax)是炭疽杆菌(*Bacillus anthracis*)所致动物传染病,该菌是能产生芽孢的革兰阳性大杆菌,人因接触受染动物或污染的动物制品而被传播。炭疽还有其他名称,如羊毛分拣工病、西伯利亚溃疡、恶性脓疱病、恶性水肿、褴褛病等。1877年Koch对炭疽杆菌的描述,是作为特异病原而被首先鉴定的微生物。因此炭疽成为Koch病原确定原则的原型,也是首先符合此原则的疾病。炭疽在北美、西欧和澳大利亚本来已近消灭,但在2001—2002年间,又有吸入性炭疽的突发性流行,那是美国发生的一起生物恐怖主义的重大事件,本章对此将有进一步陈述。

由于兽医人员的大量卓有成效的工作(包括疫苗接种),炭疽在牲畜中几近消失;北美、西欧和澳大利亚的人间炭疽病,亦近于无。但在很多发展中国家,特别是亚洲、非洲和中美洲,兽医对牲畜的管理还很不完善,而环境又很宜于动物-土壤-动物的传播。

炭疽主要发生在草食动物中,特别是牛、山羊和绵羊,此外还有很多动物如猪、水牛甚至大象等,亦可受染。牛对系统型炭疽病特别易感,可在24~48小时内发展至死。受染牛中的大量细菌,不但污染动物,还可污染动物制品及邻近各地,使得动物中感染不像人类那样易致炭疽。

人类炭疽主要有皮肤、吸入、胃肠和口咽等型。所有这些原发灶,都可能发生败血症和脑膜炎。在2001—2002年的突发事件以前,美国所见皮肤损害远在它型之上,约占临床病例的95%以上。在2001—2002年突发事件以前的25年中,吸入性炭疽在美国难得见到,胃肠炭疽则从未在美国出现。而在2001—2002年的突发事件中,美国共报道23例人类炭疽,都是生物恐怖主义袭击所致。其中11例是吸入型,12例为皮肤型。美国还有很多人在这次突发事件中受累,很多人要求就移生和疾病进行检查评估,安排抗生素预防,还有很多人的工作环境受到芽孢的污染。

病原

炭疽杆菌是革兰阳性、不活动、能生成芽孢的大杆菌[(1~1.3)μm×(3~8)μm]。在活组织中虽不形成芽孢,但外部有氧情况可以诱导芽孢生成,并在土壤、动物制品和适当工业情况下生存多年。炭疽杆菌在普通实验室基质35℃~37℃和有氧情况下,生长良好。产生的菌落黏性特强(黏韧性试验阳性、珠粒成线试验阳性),以接种环提取时常滞留如石笋。菌落灰白色,不溶血,粗糙、低平,在血琼脂上出现很多逗号样向外生长。在人工基质上生长的细菌,镜检常排成平行的长链,即相当典型的"棚车"样。芽孢卵圆形,居中或近中,但不会使杆菌肿胀。由新鲜损害中取样镜检,为单个或两三个杆菌排成的短链,似有荚膜,终端稍显圆形。

炭疽杆菌与腐生杆菌的鉴别,可作荧光抗体染色、特异性γ噬菌体溶解和小鼠、豚鼠、家兔毒力试验。胃肠道外接种,可使这些动物在1~3日内死亡。

发生率和患病率

炭疽杆菌为土壤微生物,分布遍及世界各地。动

物炭疽地方性流行于亚洲、非洲和拉丁美洲的一些地区,特别是动物预防接种及规范管理程度很低的农村。这些地区也更易发生人类炭疽病例。美国某些地区和世界一些地方,具有特别优厚条件,产生大量抗性芽孢,能在土壤中生存多年。实际上很多兽疫流行就与当地土壤污染深重有关。

由于炭疽没有可靠的报告制度,很多地方从未有过炭疽诊断,因此全世界炭疽实际发生率尚未明了。过去估计每年约有人类病例20 000～100 000例,近来估计每年约2000～20 000例。美国1970—1985年间,报告的人类炭疽约为每年1例,1985—2001年为每年0～1例,但在1984—2000年间确认的炭疽只有3例。土耳其、巴基斯坦、伊朗、海地和亚、非几个国家,报告的人类炭疽甚多。可能世界有很多地区明显存在炭疽的地方性流行问题,但尚未见到这方面的资料。

除了可能用作生物恐怖主义武器外,动物和人类炭疽暴发性大流行的可能仍然存在,特别是在经济或政治剧变时。炭疽的一次最大流行,是1978—1980年间津巴布韦报告的,当时发生约10 000例人类皮肤炭疽,少数胃肠炭疽,造成约100例死亡。这次流行与牛群中广泛性兽疫感染有关。另一次大流行是1979年在西伯利亚发生的,最初有人认为与吸入有关,即由于细菌战设施爆炸所致,以后经查确定感染途径是由于食用和接触"黑市"的受染肉。此次流行中,牛群感染的炭疽源看来是用作动物饲料的一批29吨骨粉(bone meat),可能是以上年死于炭疽的动物骨制成的。但是以后的资料提示这次突发事件与骨粉污染无关,而是炭疽芽孢空气传播引起的吸入性炭疽,这是附近苏联一家生物战机构为生物战争开发和贮存的炭疽芽孢,不慎爆炸外泄引起的,这次在西伯利亚发生的突发事件,人群中共发生感染约96例,死亡64例。以后从11例遇难者的组织取样作聚合酶链反应(PCR),每个样本都鉴定到多株炭疽菌,符合由生产制备的细菌芽孢所致感染情况。

极少数吸入性炭疽,发生在加工污染物如毛线、皮革、骨粉过程中,吸入由生产中产生的气溶胶化炭疽芽孢的工人;还有为数更少的人,他们只是居住在羊毛或皮革加工厂附近,并未从事这些产品的制作,而不幸吸入芽孢受染。家庭编织也有这样的病例发生(如以污染的羊绒加工),接触污染的骨粉化肥亦有致病案例。

在近来这次突发事件以前,美国每年平均发生的人类炭疽数已微不足道。1977—1988年每年只有0.8例,而在1916—1925年间,每年平均报道127例。1955—1986年间美国221例皮肤炭疽死亡率约5.0%(221例中11例死亡),而吸入性炭疽病死率为82%(11例中死亡9例)。以上美国232例炭疽的总死亡率是8.6%。

2001—2002年突发事件中,共发生吸入(11例)和皮肤(12例)炭疽23例。都与武器级炭疽芽孢有关,通过美国邮政传递,经过不同邮政人员的处理,包括折封人员和他们工作环境中的其他有关人员等。这些病例是集群性发生的,不能归咎于任何获得炭疽的一般途径。因此虽然还没有鉴定到应对此事件负责的个人和团体,但流行出于生物恐怖主义行径是毫无疑问的。

流行病学

炭疽病例一般可分为农业和工业两类。生物恐怖主义也许应列为新的流行病学分类。农业炭疽病例大多是由于直接接触受染动物的排出物。个别人类病例是由蝇类双翅昆虫叮咬引起的,这些飞虫曾叮食过死于炭疽的动物尸体。有些则是由于吃了烹制不良的受染肉品或生肉。工业病例一般是由于接触被炭疽芽孢污染的动物制品,如羊毛、皮革、兽骨等,特别是由高度流行区进口的制品。一般是在这些兽品加工过程中受染的,即直接接触污染原料,或因环境污染而间接受染;还有少数是由于加工制作过程中产生的气传颗粒。由于炭疽杆菌芽孢能生存很长时间,因此生活中形形色色的特殊制品都曾与人类感染有关,如以山羊皮制作的进口鼓,剃须刀,各种皮毯及毛毯,钢琴上象牙琴键等。实验室感染炭疽亦有报道,但人与人之间炭疽传播估计不会发生。

2001—2002年突发事件以前,美国炭疽大多是散发的,但个别流行事件亦有报道。1957年西半球的一起最大和最严重流行事件,是在一家纺织厂发生的,工人在为亚洲进口的一批污染山羊毛加工制作过程中感染炭疽,共发生皮肤炭疽4例,吸入炭疽5例,吸入病例中4例死亡。2001—2002年发生的23例,是美国一个世纪中最大的流行,11例吸入性病例中,死亡率45%,12例皮肤炭疽无一死亡。

发病机制

炭疽杆菌的主要毒力因子是由两个质粒(plasmids)编码,即pXO1和pXO2,二者都是具备完整毒力所必需的。带荚膜的小质粒pXO2,有95千碱基对,合成聚谷氨酰荚膜,干扰吞噬细胞的吞噬作用。带毒素质粒pXO1有184千碱基对,编码基因排放外毒素。毒素基因复合体由保护性抗原(PA)、致死因子(LF)和水肿因子(EF)构成。PA能与宿主细胞受体位点结合,使复合体(PB-LF和PF-EF)进入细胞,引起的一系列改变影响极为惨重。

不仅如此,PA与EF联合作用,可致局部水肿,而PA与LF联合作用,则可使宿主在60分钟中迅速死亡。但3种毒素单用任何一种,对实验动物皆无任何生物学效应。EF引起水肿,与它能使环磷酸腺苷水平增高,从而影响体内水平衡的作用有关。EF实际上是一种钙调蛋白依赖性腺苷酸环化酶(calmodulin-dependent adenylate cylase)。LT是含锌的金属蛋白酶,可使特定激酶裂解,从而诱导细胞溶解。LT促使白介素-β和肿瘤坏死因子-α,以及超氧化物和其他细胞因子的产生。炭疽杆菌必须同时具备两种质粒(pXO1和pXO2),才能具有毒力。

皮肤炭疽时,感染是由创口进入的,或为感染的动物纤维造成皮肤破损。炭疽杆菌直接进入完整皮肤的事,尚无所闻。炭疽芽孢估计是在到达皮下组织后出芽、繁殖,产生外毒素和抗吞噬性荚膜物质。毒素能激起明显水肿反应和组织坏死,而中性性细胞介入甚少。细菌被局部巨噬细胞吞噬后,即向局部淋巴结蔓延,在此进一步产生毒素,引起出血性、坏死性和水肿性淋巴结炎。炭疽杆菌还能进入循环,有时引起脑膜炎、肺炎和系统中毒。巨噬细胞在细菌向其他方面传播上,似乎扮演特别重要的角色,产生的各种细胞因子,则能引起严重局部和系统性炎症反应。

过去发生吸入性炭疽是很少见的事。但在有生物恐怖主义存在的年代,炭疽芽孢可能被制作为能由空气更快传播的形式,而对抗生素则具有更大抗性。过去吸入性炭疽死亡率,大多数临床报道都在90%~100%,而近来美国的突发事件中,吸入性炭疽的死亡率是45%。2001—2002年突发事件前,吸入性炭疽在美国几乎已被置之度外,但在世界很多地区,由于传统性非恐怖主义流行病学原因,这种形式的炭疽仍需郑重考虑。美国近来的流行事件,引起人们对炭疽杆菌可能成为生物武器,制造吸入性炭疽的忧虑,由于此症死亡率高,因此医生必须即时识别,以便及时给予治疗。

吸入型炭疽即通常所称羊毛分拣工病(woolsorter's disease),患者不是与感染动物的直接接触,而是吸入颗粒<5 μm的芽孢气溶胶。除了出于生物恐怖主义目的专为制作的外,这些气溶胶一般都是在污染物加工制作过程中产生的。人类吸入芽孢后,到达肺泡,终由巨噬细胞吞噬,携带至纵隔淋巴结。在此出芽、生长并生成毒素,引起严重大出血性淋巴腺炎和纵隔炎。炭疽杆菌也能直接侵害肺毛细血管内皮,引起血栓形成和呼吸衰竭。胸膜常有渗出。炭疽本身估计不会引起原发性肺炎,但吸入型炭疽可以合并继发性细菌性肺炎。炭疽杆菌还能由此进入血流,引起严重菌血症。有些病例每毫升血液中细菌数可达极高数量,以致末梢血液涂片时都能见到细菌。还可引起出血性脑膜炎,美国近来发生的吸入病例中,即有1例。呼吸衰竭、休克和肺水肿都是常见死亡原因。尸检常能发现引流肺的胸淋巴结出血性坏死及出血性纵隔炎。

吃进明显污染而烹饪不良的肉类,能发生口咽型或胃肠型感染。口咽炭疽时,咽部肿胀有时可致气管梗阻,颈淋巴结肿大,其上水肿厚实。细菌还可到达小肠和大肠,引起胃肠综合征。这类病例潜居肠道黏膜下的芽孢亦可出芽、繁殖、产生毒素,同样引起高度水肿、出血和坏死。局部肠系膜淋巴结病亦常见,与此相关的症候如发热、呕吐、腹痛、腹胀,大量血性腹泻、肠系膜淋巴结炎、血性腹水和败血症等。胃肠型炭疽是非常严重的炭疽病型,死亡率高(25%~75%),但除非是在流行情况下,生前很难诊断。

抗生素虽能迅速清除细菌,但已产生的毒素仍将存在,并使病情继续发展,直至毒素代谢消失。因此在适当抗生素治疗下,死亡率虽可减低,特别是对皮肤炭疽而言,但临床病变在进行抗菌治疗后,还会继续发展。过去有人试用过抗毒素,但现在已无供应。阻断毒素生成,防止毒素进入细胞以及阻断毒素作用的新疗法,也在积极研究中。

临床表现

炭疽包括皮肤炭疽,胃肠和口咽炭疽,吸入型炭疽,炭疽脑膜炎等类型,后者是吸入或皮肤炭疽后发生菌血症引起的。

皮肤炭疽

由炭疽杆菌引起的自然病变中,皮肤炭疽约占95%以上,主要是职业性接触引起的,如与山羊、牛、绵羊或其制品的接触。2001年10月和11月美国发生的与生物恐怖主义有关的23例炭疽病例中,12例(50%)为皮肤炭疽(确诊7例,可疑4例),都与邮件污染有关,1例例外,是实验室工作人员。皮肤炭疽是与炭疽杆菌直接接触所致。潜伏期1~12日,一般是由擦伤处稍感瘙痒的小丘疹开始,以后数日中发展为内含血清血性液体的水疱,疱液富含细菌(图333-1)。自然发生的损害,一般见于上肢,特别是臂与手,或在面、颈及其他可能与污染的动物制品或土壤接触处。损害发展,形成溃疡,坏死性溃疡基底周围常有小疱环绕。典型的黑色焦痂经数周发展到数厘米大,即逐渐分离,留下瘢痕(图333-2)。正是这块黑色焦痂,才被称为炭疽;英语"anthrax"源出希腊,意亦为炭(coal)。水肿常非凹陷性、凝胶性,极为瞩目。浮肿波及甚广,严重病例可以发展到大片区域,靠近眼时,眶周肿胀尤为剧烈。水肿之重,可使血压下降,因为大量液体进入皮下组织,致使血管内循环容量缺失。这种水肿加上向坏死性黑色焦痂发展的



图333-1　炭疽。图为颈部典型部位的单个恶性脓疱。患者是搬运工人,偷扛动物受染。(由Forbes CD, Jackson WF. Color Atlas and Text of Clinical Medicine. 3rd ed. London: Mosby, 2003.)





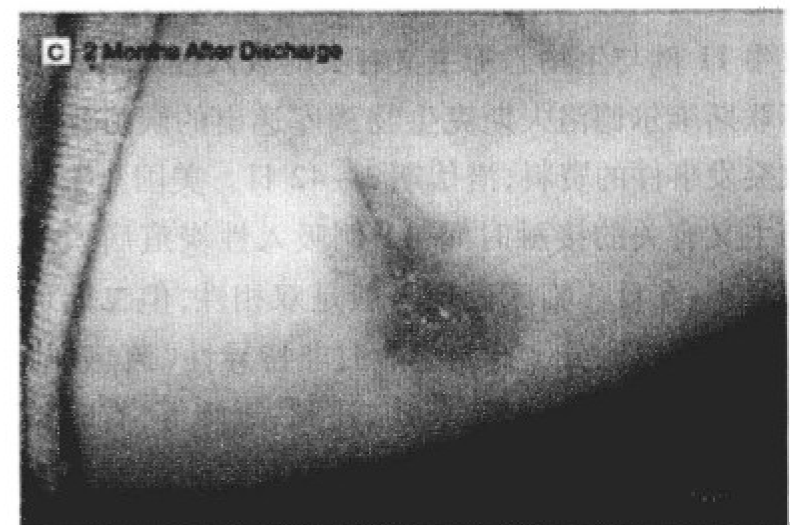


图333-2　皮肤炭疽。(由Freedman A, Freedman A, Afonja O, et al. Cutaneous anthrax associated with microangiopathic hemolytic anemia and coagulopathy in a 7-month-old infant. JAMA, 2002, 287: 869-874.)

疱疹,即高度提示炭疽。损害表现虽极剧烈,但却常无痛楚。除局限性皮肤损害外,多数病人发热、不适、肌痛、头痛等体质性症状皆甚轻微。水肿广泛者,系统症状可能也较重。有时发生局部淋巴结病,并可合并菌血症甚至脑膜炎。得到适当抗菌治疗的病例,很少死亡,但未获治疗的皮肤炭疽,死亡率仍达20%~25%。

皮肤炭疽的鉴别诊断包括棕色隐士蛛叮蜇,丹

毒，蜂窝织炎，立克次体痘（rickettsialpox），猫抓病，坏疽性深脓疱病（ecthyma gangrenosum），局限性疱疹病毒感染，葡萄球菌和链球菌性淋巴结炎，鼠疫，溃疡淋巴腺型土拉菌病（ulceroglandular tularemia）等。

任何病人如有过动物或动物制品的相应接触史，发生无痛性溃疡，外有小疱环绕，并有明显水肿及焦痂形成，就应想到皮肤炭疽，诊断亦不致遗漏。疱液或损害革兰染色涂片，不难发现典型革兰阳性杆菌，因为损害中细菌含量极大，培养分离亦非难事。注意要向实验室说明炭疽的可能，否则他们可能会作为芽孢杆菌类污染而扔弃，一般不会对此进行充分鉴定。如培养阴性而临床又有此怀疑时，其他检查项目还有活检银染和特异性免疫组化试验以及血清学试验等。

吸入性炭疽

历史上吸入性炭疽在美国罕见，一般为致死性职业病。2001 年前，美国 100 年来只有过 18 例报道，最近 1 例是 1976 年报道的。2001 年 10～11 月，美国发生 11 例与生物恐怖主义有关的吸入性炭疽。据前苏联斯维尔德洛夫斯克生物武库逸出的炭疽芽孢所致突发事件的资料，潜伏期 2～42 日。美国与生物恐怖主义有关的接触时间，11 例吸入性炭疽病人潜伏期是 4～6 日。临床表现一般是双相性，但二期可能混一而难以区分。开始为短时非特异性“流感样”症候，表现如发热、疲惫、肌痛、违和、干咳等，有时觉胸部不适。此时检查体征甚少。但在临床情况短暂好

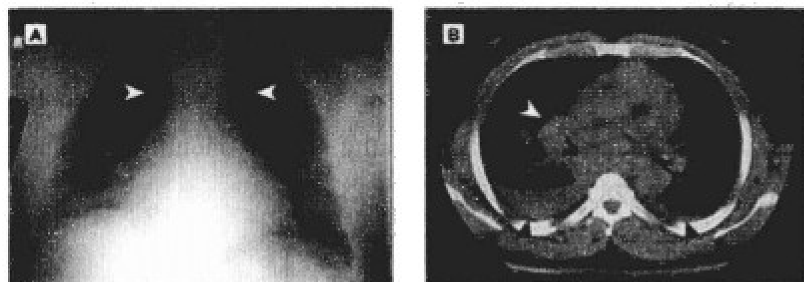


图 333-3 A，吸入性炭疽病人由手提式 X 线机拍摄的胸片，患者男性，56 岁，可见纵隔增宽（白箭头），两侧肺门充满，右侧胸水，两侧肺门周围气隙。B，非对比螺旋 CT 扫描可见右肺门淋巴结增大，密度增高（黑箭头），纵隔脂肪水肿。（由 Mayer TA，Bersoff-Matcha S，et al：Clinical presentation of inhalational anthrax following bioterrorism exposure. JAMA 2001；286：2540－2543.）

转后，不出数日，病情大为加剧。此期主要表现为严重呼吸困难、发绀、缺氧、咯血、喘鸣、胸痛、出汗等。查体可能发现捻发音和胸膜渗出征。发热、心动过速、呼吸急促皆常见。胸壁和颈可见皮下厚实水肿。美国与生物恐怖主义有关的病例，白细胞计数平均 9800/mm^3，胸片可见纵隔增宽（图 333-3），有时有肺浸润，美国 10 例中，7 例有之。胸膜常有渗出，为典型出血性。CT 扫描可见纵隔和肺门淋巴结密度增高（出血），纵隔水肿，胸膜积液。如在抗生素治疗开始前取血培养，几皆为阳性。有助于吸入性炭疽与其他感染鉴别的情况还有：流行病学来源（如 2001 年突发事件时与邮件的接触），潜伏期短（4～6 日）；临床表现如无鼻卡他症状，而有大汗淋漓及胃肠症状，胸片和 CT 有典型纵隔改变和胸膜渗出；原来健康者因暴发性发展而陷于休克境地；以及临床症候符合吸入性炭疽，培养分离到炭疽杆菌（肯定或可疑）等。

历史上即使用上有效治疗，此病死亡率也极高，1900—1976 年报道的 18 例吸入性炭疽中，死亡 16 人（89%）。2001—2002 年与生物恐怖主义有关的突发事件中，死亡率虽明显为低，但仍很可观：11 例中死亡 5 人（45%）。吸入性炭疽后菌血症所致炭疽脑膜炎，则是它型炭疽几乎从未有过的。脑膜炎病例脑脊液常为出血性，并有多形核白细胞增多。还能见到无数革兰阳性大荚膜杆菌（彩页 4 图 333-4）。炭疽脑膜炎常为致死性。

过去，与动物制品有过相关接触的病人，如利用进口山羊毛的编织工人和纺织厂工人，应想到吸入性炭疽。但是像这样与动物或动物制品职业性接触而发生的吸入性炭疽，美国 25 年来从未见到。美国见到的吸入性炭疽，几乎就可肯定是生物恐怖主义事件。怀疑或确诊病例，都应立即上报公卫部门。关键是要提高警惕，因为诊断和治疗的任何延误，都可能造成致死性结局。

胃肠炭疽

胃肠炭疽是罕见病，一般在吃进烹饪不足的含炭疽芽孢肉食后 2～5 日发生，有些病例潜伏期可能更长。实际上病人死前很少会想到此病，除非是在炭疽高度流行区，正有多例这样的病人出现。症状为剧烈

腹痛、呕血、黑便、迅速出现腹水,有时伴有明显腹泻。腹腔穿刺为血性腹水,有时病情可能类似外科"急腹症"。胃肠炭疽常伴发肠系膜淋巴结炎。原发损害为溃疡性,最常见于回肠末端或盲肠。一般都发展至菌血症、毒血症和休克,半数以上病人终归不治。美国尚无胃肠炭疽病例报道。芽孢在口咽沉积和芽生,即可引起口咽炭疽,临床表现为剧烈咽痛以及颈部肿胀、淋巴结病、吞咽困难,有时因气管受压而致呼吸困难。颈及颌下淋巴结病皆常见。口腔和咽部溃疡可有假膜覆盖。还可能发生菌血症及其并发症。

诊断

过去诊断炭疽是根据临床表现和动物产品接触史,特别是美国以外地区的产品。自2001年生物恐怖主义的突发事件后,对作为武器生产的炭疽芽孢通过空气传播发动的生物战争即恐怖主义袭击的可能,仍然心有余悸,临床医生发现病人有提示炭疽的症候时,还须考虑到其他类型的接触。可疑和确诊炭疽病例,都须立即报告医院流行病学家和感染控制部门,同时上报当地和州公卫机构。皮肤炭疽的鉴别诊断前已提及。有纵隔增宽、血性胸水或伴有出血性脑膜炎的病人,鉴别诊断时须想到吸入性炭疽。

痰革兰染色和培养一般都不能发现炭疽杆菌。但因患者很多都会发生菌血症,因此如此前未用过抗生素,可做血培养,有时甚至能由末梢血片上找到细菌。

如皮肤损害(即疱液或焦痂)、脑脊液或血涂片革兰染色,发现有荚膜的革兰阳性大杆菌(图333-4),即可作出炭疽的疑似诊断。根据检出的革兰阳性杆菌能形成芽孢,不活动,不溶血,对青霉素敏感,并有荚膜等特征,大多数实验室都能作出印象性微生物诊断。确诊可作专门测试,如噬菌体 γ 溶解,直接荧光抗体法检查荚膜和胞壁抗原,炭疽杆菌特异性PCR,血清学试验等,这些检测项目一般都需在专业部门完成。如网上反应实验室(laboratory Response Network)或CDC。

检查血清抗体,可能也有助于诊断,特别是在取样培养前,已接受抗生素治疗的病人。美国疾控中心(CDC)有一份报告指出,皮肤和吸入性炭疽病人,可用酶联免疫吸附法(ELISA)检查人类血清中炭疽杆菌PA的IgG抗体。

治疗

吸入性炭疽的治疗,尚未作过对照试验。2001年炭疽袭击后,CDC已就吸入性炭疽提出以2~3种抗生素联合治疗的指导性意见。现在还不清楚联合应用2种以上抗生素,是否能提高病人存活率,但是鉴于此病的死亡率极高,提出联合治疗也不无道理。支持应用多药治疗的另一因素是遗传处置方面的考虑,即用于袭击的炭疽菌株可能通过遗传工程而具有耐药性能。

吸入性炭疽病人的治疗必须强调迅速进行抗生素治疗和支持疗法(即补充血管内容积,必要时须用升压药,通气支持等)。2001年发生的吸入性炭疽,多数病例都因胸腔大量积液而需以胸管引流。脑膜炎和有严重纵隔淋巴腺病及水肿的病人,应考虑皮质激素辅助治疗。

推荐环丙沙星(初量400 mg IV 12小时1次)与另一二种抗菌药物联合治疗(伍用药物如多西环素,利福平,青霉素,万古霉素,氯霉素,亚胺培南,克林霉素,克拉霉素等)。推荐环丙沙星,是由于它在动物模型中显示疗效不凡。其他氟喹诺酮类如左氧氟沙星(levofloxacin),莫昔沙星(moxifloxacin),加替沙星(gatifloxacin)等,也都有良效,但尚未作过充分研究。目前已由美国食品药品管理局(FDA)批准用于炭疽治疗的药物有环丙沙星,多西环素,青霉素等。过去青霉素G是首选药物,现在不主张以青霉素G单独治疗,因为β-内酰胺类(如青霉素,氨苄西林等)治疗有可能诱导青霉素酶活化,还需考虑到β-内酰胺类药物对巨噬细胞的透人性不良,而炭疽芽孢就是在此处出芽的。推荐的疗程是60日。但初期静注疗法待临床病情改善,症状消失后,可改为口服治疗。

重型皮肤病(如有系统性受累表现,广泛水肿,头颈损害,2岁以下等)应按吸入性炭疽严格治疗,包括静脉注射抗生素和联合治疗。颈部肿胀严重时,可能需插管或作气管切开。广泛水肿病人,有时需用皮质激素。无以上并发症的局限性皮肤病,建议环丙沙

星(500 mg 每日 2 次)或多西环素(100 mg 每日 2 次)口服治疗,不能服用以上两种一线药物的病人,可用阿莫西林。儿童和孕妇可用环丙沙星或多西环素,至少初期如此,虽然它们还未在这些病人群体中大量试用。过去对皮肤炭疽主张短程治疗(如青霉素7~10 日),但 CDC 推荐的疗程长得多。应用青霉素的顾虑,前已提及。与生物恐怖主义袭击有关的皮肤炭疽,推荐疗程 60 日,因为发生皮肤炭疽的人,也有可能接触到气溶胶化炭疽杆菌。

预防

炭疽吸附疫苗(anthrax vaccine adsorbed;AVA)(Bioport 公司产品)是灭活无细胞产物,也是美国唯一获准应用的炭疽疫苗。核准用法是 6 剂系列,即 0,2,4 周各皮下注射 1 次,以后 6,12,18 月各 1 次。如需保持免疫,每年尚需强化注射。1997 年规定美国现役和预备役军人,都需接种该疫苗。诱导免疫的主要抗原是 PA。接触前 AVA 接种功效,已在动物模型中得到证实,包括非人类灵长动物。疫苗的安全性,是争议和研究的热门话题。2002 年医药研究院(IOM)报告肯定 AVA 预防吸入性炭疽的安全性和有效性,IOM 认为,AVA 配合适当抗生素治疗,有助于接触后预防疾病的发生。最常见的副作用是接种处局部反应(3.6%)。现有疫苗供应量有限,美国产量不多。由于一期接种需经 6 剂,手续复杂,又可能发生局部即注射处反应,因此现正研究减少接种次数的免疫性能,并以肌肉而非皮下注射方式接种。FDA 尚未批准该疫苗用于接触后预防,但如与抗菌药预防联合应用,则是 CDC 为可能与炭疽芽孢有过接触的人提出的接触后预防的 3 种选项之一。

接触气溶胶化炭疽芽孢的人,建议以抗生素进行接触后预防。实验室意外事件和恐怖分子用作生物武器时,就可能发生这样的接触。可能接触气溶胶的情况如处理大量炭疽杆菌的实验室,原材料受到严重污染的纺织厂,恐怖分子或生物战争袭击后等。家畜中发生的天然炭疽,人类有可能发生皮肤接触,胃肠接触亦偶见,但由这些情况引起的吸入性炭疽则尚无报道。CDC 建议,可能接触炭疽芽孢后,可以环丙沙星(成人 500 mg 12 小时 1 次)作接触后预防;也可用多西环素(100 mg 12 小时 1 次),如已证明疫源菌株对此药敏感。阿莫西林(500 mg PO 8 小时 1 次)只有在先经环丙沙星或多西环素治疗 14 日后,并因妊娠、哺乳、年幼(<18 岁)或不能耐受其他抗生素等情况,不能继续应用更佳药物时,才可启用。最佳预防疗程尚未肯定,建议 60 日,主要是根据炭疽动物研究提出的。CDC 为接触炭疽芽孢后提出的 3 种预防选项是:抗生素预防 60 日;抗生素预防 100 日;或抗生素预防 100 日加炭疽疫苗(即 4 周中 AVA 3 剂)。接触炭疽杆菌后,还须以肥皂水洗手,个人物品需以 10:10家用漂白粉消毒。

控制感染推荐常规屏障法预防。尚无资料提示炭疽能在人际间传播,2001—2002 年炭疽袭击事件中,也未见到这样的病例发生。因此对病人的接触者(如家室接触,同事,医卫人员)无需免疫或预防处置,除非这些接触像病人一样,也是袭击时面对气溶胶或表面污染的接触。见到疑似(或确诊)炭疽病例时,要立即通报医院流行病学家和当地及州的公卫部门。还要通知医院微生物实验室,以便按生物安全 2 级要求,做好对送检样本的安全处置。被感染体液污染的外物表面,医院常规消毒法如次氯酸盐(hypochlorite)等,都能收效。死于炭疽的病人和动物,作好深埋或焚化,也是防止疫情传播的重要环节;如作尸检,所有有关器材和用品皆需高压灭菌或焚化。有关炭疽病人的尸检操作,可向州和当地卫生厅局及疾控中心寻求指导。

推荐阅读

Bartlett JG, Inglesby TV Jr, Borio L. Management of anthrax. Clin Infect Dis 2002;35:851 – 858.

炭疽处理的近况,包括 2001 年与生物恐怖主义袭击有关的突发事件的处置。

Bush LM, Abrams BH, Beall A, Johnson CC. Index case of fatal inhalational anthrax due to bioterrorism in the United States. N Engl J Med, 2001, 345:1607 – 1610.

美国遭受生物恐怖主义袭击时,致死性吸入性炭疽先证病例的临床卓越记录。

Centers for Disease Control and Prevention. Use of anthrax vaccine in the United States: Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practice(ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2000, 9(RR-15): 1 – 20.

美国疾控中心免疫工作专家委员会就炭疽疫苗在美国的应用发布的指导性意见,具体应用时需由网上检索最新修订内容。

Farrar E. Anthrax: Virulence and vaccines. Ann Intern Med, 1994, 121: 379 - 380.

炭疽毒力和疫苗的评述,对炭疽杆菌的分子生物学技术,毒力因子在发病机制中的作用,以及开发疫苗的新技术等,都有精彩评介。

Inglesby TV, O'Toole T, Henderson DA, et al. Anthrax as a biological weapon, 2002: Updated recommendations for management. JAMA, 2002, 287: 2236 - 2262.

炭疽作为生物武器袭击时的最新处置建议。

Jernigan JA, Stephens DS, Ashford DA, et al. Bioterrorism-related inhalational anthrax: The first 10 cases reported in the United States. Emerg Infect Dis, 2001, 7: 933 - 944.

报道美国所见与恐怖主义袭击有关的最初10例吸入性炭疽。

Joellenbeck LM, Zwanzger LL, Durch JS, Strom BL (eds). The Anthrax Vaccine: Is It Safe? Does It Work? Committee to Assess the Safety and Efficacy of the Anthrax Vaccine. Washington, D. C: Institute of Medicine. National Academy Press, 2002.

有关炭疽疫苗现状的专著,重点讨论疫苗的安全和免疫作用。

Meselson M, Guillemin J, Hugh-Jones M, et al. The Sverdlovsk anthrax outbreak of 1979. Science, 1994, 266: 1202 - 1208.

前苏联斯维尔德洛夫斯克生物战争机构1979年灾难性意外爆炸事件引起的吸入性炭疽暴发性流行事件。

Quinn CP, Semenova VA, Elie CM, et al. Specific, sensitive, and quantitative enzyme-linked immunosorbent assay for human immunoglobulin G antibodies in anthrax toxin protective antigen. Emenrg Infect Dis, 2002, 8: 1103 - 1110.

酶联免疫吸附法(ELISA)检查炭疽毒素保护抗体,是敏感的定量检测技术,尤其适用于曾经做过治疗的可能炭疽病例和未由微生物学方面作出病原鉴定的病例。http://www.cds.gov/ncidod/EID/vol8no10/02 - 0380.htm.

Swartz MN. Recognition and management of anthrax——an update. N Engl J Med, 2001, 345: 1621 - 1626.

炭疽的诊断和处理综述。此文适合临床医生工作需要。

(王贯才 译;宁敏磊,杨婷 校)



第 334 章

假单胞菌所致疾病

Stephen C. Schimpff

假单胞菌(pseudomonads)是革兰阴性需氧菌,更宜于潮湿环境,相对无侵袭性,但在宿主防御机制受到损害或缺乏情况下,亦可致严重并常为致死性感染。很多细菌过去认为是假单胞菌属,现在根据当前遗传学标准,已另作分类(表 334-1)。如嗜麦芽假单胞菌(*Pseudomonas. maltophilia*)(RNA Ⅴ类)10 年前为嗜麦芽黄单胞菌(*Xanthomonas maltophilia*),现称嗜麦芽寡嗜单胞菌(*Stenotrophomonas maltophilia*), RNA Ⅱ类细菌分别为鼻疽伯克菌(*Burkholderia mallei*),假鼻疽伯克菌(*B. pseudomallei*),洋葱伯克菌(*B. cepacia*),皮氏罗尔斯通体(*Ralstonia pickettii*)等。还有一些新发现的人体病原菌,也已收入表中。为便于衔接,现新旧命名均用。各种细菌致病性能不同,所致感染类型也不尽同,入侵机体的宿主防御缺陷亦异,但感染来源一般都是水,潮湿泥土,或为污染的医疗器材(输注或注射器具等)。

假单胞菌可按 RNA 同源性分为 5 大类(表 334-1),人类感染大多是Ⅰ、Ⅱ、Ⅴ类引起的。本章要讨论的是假鼻疽伯克菌(假单胞菌)(假鼻疽病原),鼻疽伯克菌(鼻疽病原),铜绿假单胞菌(主要引起菌血症,心内膜炎,肺炎,结膜炎,尿路感染等),以及洋葱假单胞菌,皮氏罗尔斯通体,嗜麦芽寡嗜假单胞菌(可致菌血症,假菌血症,心内膜炎,尿路感染等)。

铜绿假单胞菌

铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)的绿色,是由于很多(不是所有)菌株都能产生荧光蓝绿色素(绿脓菌素,pyocyanin)而得名。像其他假单胞菌一样,铜绿假单胞菌在多种潮湿而营养素有限的情况下皆能生长。土壤、水和植物皆有此菌,还是动物和人

表 334-1

从临床标本分离到的假单胞菌分类

族/亚族	属和种
RNA Ⅰ类	
假单胞菌	
荧光族	铜绿假单胞菌
	荧光假单胞菌
	恶臭假单胞菌
其他	斯氏假单胞菌
	产碱假单胞菌
	类产碱假单胞菌
	门多萨假单胞菌
	CDC 1 类假单胞菌
	浅藤黄假单胞菌
	栖稻假单胞菌
RNA Ⅱ类	
伯克菌	鼻疽伯克菌(前称假单胞菌)
	类鼻疽伯克菌(前称假单胞菌)
	唐菖蒲伯克菌
	泰国伯克菌
	洋葱伯克菌(前称假单胞菌)复合体有8个种
罗尔斯通体	皮氏罗尔斯通体(前称假单胞菌及伯克菌)
	解甘露醇罗尔斯通体
RNA Ⅲ类	
丛毛单胞菌	食酸假单胞菌
	睾酮假单胞菌
食酸菌	德氏食酸菌
	敏捷食酸菌
RNA Ⅳ类	
短波毛单胞菌	缺陷短波毛单胞菌(前称假单胞菌)
	泡囊短波毛单胞菌(前称假单胞菌)
RNA Ⅴ类	
寡嗜假单胞菌	嗜麦芽寡嗜单胞菌(前称黄单胞菌及假单胞菌)
	非洲寡嗜单胞菌

由 Sanford JP: *Pseudomonas* species (including melioidosis and glanders). In Mandell GL, Dolin R, Bennett JE (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995. pp 2003-2009. 并按新定临床病原体及 RNA Ⅱ,Ⅳ,Ⅴ类命名法大加修订。

的正常共生物。人体移生一般是在湿润部位,如会阴、外耳道、腋窝、消化道下部等。渗井、制冰机、医院厨房等处,也常有此菌。污染湿润环境下的药物或医疗器材如呼吸机、内镜、压力监测计等,可能构成特殊问题;又因抗拒多种消毒剂,很多抗菌药对之亦无能为力。院外感染此菌,与游泳池、角膜镜溶液及热水盆等有关。

铜绿假单胞菌感染,在很大程度上是医学技术进步的副产品。1960 年前 20 年间,著名的 John Hopkins 医院只有铜绿假单胞菌性菌血症 91 例。而近年来,它已成为原发性院内革兰阴性菌血症位居第四的最常见病原,在院内最常分离到的病原菌中,亦排位第四;世界各地院内感染中,约占 10%。

铜绿假单胞菌所致最常见感染有院内菌血症、院内肺炎、院内尿路感染、手术创口感染、与吸毒者静脉吸毒及安置人工心瓣膜有关的心内膜炎、与囊状纤维变性(cystic fibrosis)有关的呼吸道感染、外耳炎(包括"恶性"外耳炎)、角膜炎以及不常见的海洛因瘾者的脊椎骨髓炎(第 315 章)和罕见的脑膜炎、脑脓肿等。粒细胞缺乏病人的菌血症,常与消化道感染有关,特别是肛周蜂窝织炎和结肠损害,咽炎及食管炎亦偶涉及。此外,大面积烧伤亦常有铜绿假单胞菌移生,并发展为脓毒症以至死亡。

如无以下情况,铜绿假单胞菌感染几无发生余地,这些情况是:(1)宿主正常防御机制损害(如癌症化疗所致消化道损害、粒细胞缺乏、大面积三度烧伤等);(2)防御机制缺乏或失常(如囊状纤维变性时的进行性呼吸道改变);(3)正常防御机制被架空(如由呼吸辅助装置对支气管树的直接接种,而黏膜纤毛防御机制又甚有限或受损害,或因插入留置导尿管而使膀胱正常清理机制无能为力)。因此铜绿假单胞菌感染最常见于长期尿路插管病人;因病或因化疗致使中性粒细胞缺乏病人;囊状纤维变性病人;大面积烧伤病人;重症监护室中接受介入性诊疗技术的病人;头部外伤直接进入或由压力监护装置进入的病人;有人造心瓣膜或静脉吸毒致有心内膜损害的病人;以及作过大手术特别是以后尚需开放性引流的病人。获得性免疫缺陷综合征晚期肺感染,可以急性感染出现,亦可表现为囊状纤维变性时的慢性和复发性感染。

Pollack 指出铜绿假单胞菌感染可分为三期:第Ⅰ期细菌移生、附着;第Ⅱ期局部侵袭;第Ⅲ期血流播散和系统性疾病。必须先经第Ⅰ期才能发生第Ⅱ期,而后者又是第Ⅲ期所必需的,当然不是所有移生都会发生局部侵袭,也不是所有局部侵袭都会发展为播散性或系统性疾病。三期的划分,与细菌既有侵袭性又能产生毒素的特性有关。正常人体的移生,多数部位都较罕见,但假以时日,很多人结肠都有此菌暂时进居(移生),但是住院病人的移生率高得多,部分与宿主防御机制改变有关,已见前述,部分由于医院此菌贮主亦为数较多。加之广谱抗菌药的应用,其他正常微生物丛(特别是消化道的)受到抑制,也使机体正常抗移生机制受到抑制,而对所用抗生素有耐药性的铜绿假单胞菌及其他细菌则更易向多处移生,并繁殖到很高浓度。

还有些特异因素,也使铜绿假单胞菌更易移生,即菌毛(附着)、鞭毛(运动)和胞外产物特别是蛋白酶的存在。此外,还与重病时分泌性蛋白酶诱导的上皮细胞纤连蛋白缺失有关,它使菌毛(伞毛)更易在口腔、咽部和呼吸上皮黏着。因此蛋白酶生成决定簇失常,是口腔菌丛的主要调节剂。这种移生又可因气管内插管的局部损害、病毒感染(如流感)、温度性损伤、癌症化疗等而更为加剧,抗生素的应用更起到推波助澜的作用。在某些情况下,铜绿假单胞菌还可产生一种号称细胞衣的多糖包被(糖萼)(glycocalyx),这是很多细菌都能产生的多糖-蛋白质复合物,包围细胞,使其固定于上皮细胞或介入性器材如血管插管、膀胱导尿管等,这样就能使细菌不致受到抗体、补体、多形核白细胞及巨噬细胞等诸多防御因素的侵害。

移生后,铜绿假单胞菌可在适当情况下,通过细胞外酶(毒素)作用侵入组织。入侵工具包括弹性蛋白酶、碱性蛋白酶、细胞毒素和溶血素等。弹性蛋白酶和蛋白酶已知能在皮肤、肺和角膜引起坏死性损害,以及小血管的坏死性损害,从而引起皮肤的典型损害:坏疽性深脓疱病(ecthyma gangrenosum)。局部坏死合并血管破坏,正是铜绿假单胞菌初期侵袭的最大特征。细胞毒素对粒细胞的损害,则可能与初期成人呼吸窘迫综合征有关。溶血素也有胞毒作用,故亦有助于细菌的入侵。

假单胞菌感染的第Ⅲ期,播散和系统性病变,首先亦与以上各种细胞外酶有关,另亦由于假单胞菌脂糖(内毒素)和外毒素 A。像其他革兰阴性杆菌所致败血症时一样,内毒素估计是促使血凝、纤溶、激肽和补体活化的关键因素,还有前列腺素和白三烯的产生、β-内啡肽释出和包括肿瘤坏死因子的细胞因子释出等。这些因子(部分或全部)相互作用,乃有发热、休克、弥散性血管内凝血(铜绿假单胞菌性菌血症时发生较少)和成人呼吸窘迫综合征等出现。另一因子外毒素 A,在抑制蛋白合成上,与白喉毒素相似。

它能引起局部坏死，促使细菌向体循环播散，而且动物模型表明：它本身即有致休克作用。

菌血症

假单胞菌性菌血症最常见于因激烈化疗致使粒细胞缺乏的癌症病人和大面积三度烧伤病人，偶亦见于免疫球蛋白及补体缺乏的病人。尿路插管病人发生菌血症，假单胞菌也是常见病原。烧伤病人的脓毒症，是由于皮肤的温度性损害。中性粒细胞缺乏病人的菌血症，主要来自下肠道，有时是由于原发性肺炎。粒细胞缺乏病人常有细菌移生，粒细胞高度缺乏（<100/μL）持续数日以上，所有有细菌移生的病人，都将发生菌血症。坏疽性深脓疱病已是系统感染极晚期的病征，虽非特异性，但最常见于铜绿假单胞菌性菌血症时。这些皮肤损害最初小而发硬，以后迅速扩大，坏死，并可形成溃疡。组织切片上可见细菌侵入小动脉和小静脉，炎症反应则微不足道。肺内亦可见到类似的组织学损害，为菌血症的继发病变。假单胞菌脓毒症死亡率高，患者能否存活，主要决定于内在防御机制状况和经验性抗生素治疗启动是否迅速及时。抗生素治疗开始时，如已有脓毒性休克发生及转移性脓毒症候，常为预后不良的凶兆，实际上也是治疗过迟的另一表现。

治疗

疑为革兰阴性（包括铜绿假单胞菌所致）脓毒症的规范疗法是抗假单胞菌性 β-内酰胺（青霉素或头孢菌素）与氨基糖苷联合治疗。亚胺培南（可能还有抗假单胞菌喹诺酮）与氨基糖苷合治，亦可收效。虽然有些病例如中性粒细胞缺乏的发热病人，宜以头孢他啶或亚胺培南单药治疗，但对疑为铜绿假单胞菌性脓毒症的病例，起步经验治疗仍以二药兼用的联合治疗为是。研究提示：如细菌对所用二药皆敏感，则可使存活率增加，如二药证实有协同作用，则后果尤佳。如有一项对 200 例次铜绿假单胞菌性菌血症（多无中性粒细胞缺乏）的研究证明：联合疗法的死亡率为 27%，而单药治疗组为 47%。此外，亚胺培南治疗导致铜绿假单胞菌多重耐药的出现，发现日益增多，特别是在器官移植病人中。

呼吸道感染

呼吸道感染（第 305 章）可以原发性肺炎、菌血症所致继发性肺炎或慢性感染间歇性加剧等形式出现。原发性肺炎几皆见于住院病人，患者口咽或气管支气管树已有铜绿假单胞菌移生（后者是气管插管所致）。假单胞菌肺炎常在肺另外受到损害时发生，如钝性损伤、相当程度肺不张、血胸等。其中肺不张似为关键性致病因素。及早进行激烈肺部理疗，有时可使看似肺炎实为肺不张消失，由此所致发热、脓痰和胸片阳性改变亦不复有。但一旦确有肺炎发生。预后即甚不祥，及早进行经验治疗至关紧要。

菌血症后发生的肺炎一般都是暴发性，在小和中等口径肺动脉周围出现多发性出血区，肌性小动脉和静脉坏死形成类似坏疽性深脓疱病样的损害。虽立即进行严峻治疗，亦难存活。

慢性假单胞菌性呼吸道感染，主要见于囊状纤维变性的患者（第 86 章），感染率与年俱增，因此最后几乎所有病人都有明显假单胞菌感染发生。年龄差异可能与气道的进行性阻塞有关，这是发生假单胞菌感染的关键因素。作为慢性感染，可有慢性咳嗽、营养缺失和进行性肺功能减低等症候。

治疗

常规治疗为抗假单胞菌青霉素加一氨基糖苷。耐药性甚为常见，故需根据病人药敏情况用药。头孢他啶、亚胺培南及喹诺酮类药物亦可考虑。无论感染当时是否静止，每年间歇性进行若干时段的治疗，可使急性发作减轻甚至不再发生。

洋葱伯克菌（洋葱假单胞菌）

洋葱伯克菌（*Burkholderia cepacia*）是 8 个相关基因组变种的复合体，5 个已命名为种，3 个（基因组变种 Ⅰ，Ⅲ，Ⅵ）尚未命名。基因组变种（genomovar）是指表型相同而基因型各异的情况。人类很多感染都是此群体中基因组变种 Ⅲ 和多食伯克菌（*B. multivorans*）（基因组变种 Ⅱ）引起的。它们能在蒸馏水中生长，就像在胰蛋白解酪蛋白大豆肉汤（trypticase soy broth）中生长一样，对医院很多常用消毒剂皆有耐药性。它能利用青霉素为碳源，对很多常用抗菌药都有耐药性。毒力性质仍未明了。

洋葱伯克菌已成为免疫缺损宿主和以重病住院病人的重要病原体。感染发生前，病人常已住院 1 月以上。院外获致此菌感染的情况很少。但有些宿主感染此菌风险明显增加。静脉吸毒者中，有发生心内

膜炎的报道;还有与大面积烧伤有关的皮肤感染;吞噬细胞功能障碍的慢性肉芽肿病患者中,有坏死性偶为复发性肺炎;在囊状纤维变性病人中,正在发生的问题是由洋葱伯克(假单胞)菌所致持续进行性并常为暴发性肺炎。实际上,洋葱伯克(假单胞)菌已是仅次于绿脓假单胞菌,而在囊状纤维变性病人的慢性进行性肺感染中居第二位的主要病原,可使病人肺功能大为衰退。患者在诊所和家里,也能由食品如未经灭菌处置的奶制品(奶酪等)而获致此菌感染。值得注意的是,有些菌株被认为是生物杀虫剂(biopesticides),或用来降解环境污染物,这已在囊状纤维变性群体中引起一定程度的不安。

院内感染(nosocomial infections)和假感染(pseudoinfections)放在一起讨论,因为它们有共同起源。但二者鉴别可能又非易事。院内洋葱伯克(假单胞)菌,一般来自潮湿或水基贮库,由于医学技术的发展,有可能成为高科技或重症监护情况下感染和假感染的不算少见的病原。现已发现洋葱伯克(假单胞)菌除原发性菌血症外,还能随同引起肺炎、心内膜炎、创口感染和尿路感染。医源性菌血症的来源,可分为溶液污染、注射和诊疗器材几个有关方面。与菌血症或假菌血症有关的污染溶液有随呼吸机应用的多剂沙丁胺醇(albuterol)、消毒溶液、肝素冲洗液、蒸馏水、局部麻醉剂、静脉输注液(包括人血清白蛋白和冷沉淀物)等。污染注射剂有盐水、甲泼尼龙(methylprednisolone)和芬太尼(fentanyl)。有关器材无不具备有利细菌繁殖的湿润条件,像压力监测装置、呼吸辅助装置、腹膜透析机、可再用的血液透析蟠管、血气分析仪等,都已证实可能成为感染点。牙科器材污染也可成为囊状纤维变性病人细菌移生的来源之一。

图 334-1 为美国卫生研究院临床中心病人中,洋葱伯克(假单胞)菌性菌血症流行情况。如图所示,在此次流行发生前,洋葱伯克(假单胞)菌血培养阳性并不常见,而流行期间病例主要也是发生在内科重症监护病房(MICU)。邻室血气分析器污染,成为此组菌血症发生的点源(point source)。虽然有些显然是假菌血症(即血培养是由于皮肤或其他来源而出现阳性),有些确系菌血症,并有明显发病率。实际上,在防御功能高度缺陷的病人中(很多都有癌症,免疫功能明显抑制),洋葱伯克(假单胞)菌感染本身所致死亡率已达 38%。具有相应诱因的宿主,可由呼吸道移生发展为肺炎,如在 18 个月的流行期间,37 例有移生的血癌患者中 14 例发生肺炎。另一次流行的 14 例癌症患者的菌血症,中心静脉插管都曾以污染的肝素溶液作过冲洗。

洋葱伯克(假单胞)菌对很多常用广谱抗生素都有耐药性,但对 TMP-SMZ 和头孢他啶(cdftazidime)

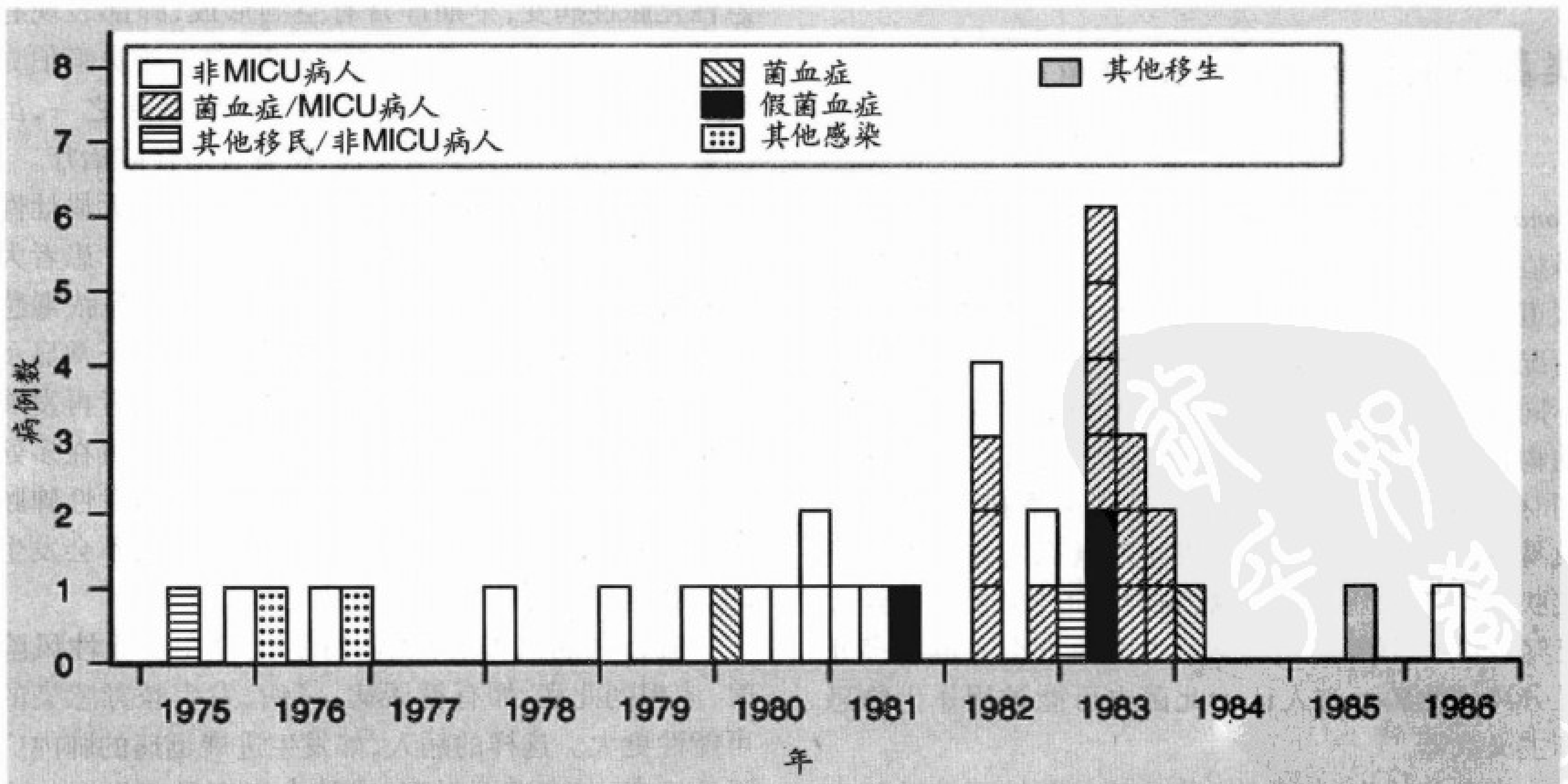


图 334-1 美国国家卫生研究院临床中心病人中洋葱伯克(假单胞)菌性菌血症流行情况。注意 1982—1983 年内科重症监护室(MICU)内的流行与附近血气分析仪污染有关。(由 Handerson DK, Baptiste R, Parillo J, et al. Indolent epidemic of *Burkholderia* ⟨*Pseudomonas*⟩ *cepacia* bacteremia and pseudobacteremia in an intensive care unit traced to a contaminated blood gas analyzer. Am J Med, 1988, 84:75-81.)

仍极敏感。免疫缺损宿主中死亡率高。

皮氏罗尔斯通菌

(皮氏假单胞菌,皮氏伯克菌)

皮氏罗尔斯通菌(假单胞菌/伯克菌)(*Ralstonia* 〈*Pseudomonas*,*Burkholderia*〉 *pickettii*)是感染的罕见病原。过去30年中,此菌所致菌血症共有49例报道,其中38例是注射溶液污染所致,7例与呼吸机及透析装置污染有关。4例菌血症与静脉内留置导管有关,都在同一单位治疗2年。罗尔斯通(伯克/假单胞)菌对氨基糖苷一般耐药,但对头孢菌素和抗假单胞菌青霉素类仍敏感。

睾酮丛毛单胞菌(睾酮假单胞菌)

睾酮丛毛单胞(假单胞)菌(*Comamonas* 〈*Pseudomonas*〉 *testosteroni*)是人类感染的非常见病原,但也不算罕见。如美国得克萨斯州一家医院3年中已鉴定到10例。大多与胃肠道解剖异常有关,如阑尾穿孔(10例中5例),一般是伴有其他粪微生物的多菌感染。

类鼻疽伯克菌(类鼻疽假单胞菌)

类鼻疽伯克(假单胞)菌(*Burkholderia* 〈*Pseudomonas*〉 *pseudomallei*),可致类鼻疽(melioidosis),为一鼻疽样传染病。Rangoon 最先从虚弱的吗啡瘾者中报道此症。所谓"类鼻疽"是指与驴瘟病相似。临床情况虽与鼻疽(glanders)相似,流行病学情况则完全不同。类鼻疽见于东南亚和澳大利亚北部流行区的动物和人,能以流行方式出现在特定地区,如果该地同时具有此病流行所需环境(适当雨季和水覆稻田)及易感宿主(糖尿病、肾病发生率甚高的赤足农民及皮肤擦伤)。印度也有少数病例报道(患者皆未到过已知疫区),中南美亦偶见。中国南方沿海也有多处已分离到此菌。有人认为此菌也可能被用作生物恐怖主义武器。

类鼻疽伯克(假单胞)菌为革兰阴性可动需氧小杆菌,能长成丝状链。亚甲蓝及 Wright 染色呈双极安全别针样。琼脂上菌落保持足够长的时间,可见典型皱纹。像大多数假单胞菌一样,类鼻疽伯克(假单胞)菌也能从疫区土壤、水体(特别是溪流)、稻田和池塘以及植物(包括日常蔬菜)分离到。人类感染可能大多是由于皮肤擦伤。流行区很易从漫水稻田的泥样分离到,旱季时也能从深部湿土分离到。但实验动物已发现可由呼吸途径受染,因此人类可能也有吸入感染,原发性肺炎亦可由此解释。类鼻疽和鼻疽伯克(假单胞)菌都有多糖生物高聚体荚膜(polysaccharide biopolymer capsule),对吞噬作用有不利影响。疫区供水生物薄膜(biofilm)也有此菌发现。但不是所有类鼻疽伯克菌的毒力都是相同的,引起感染的菌株似不能同化阿拉伯糖(Ara 生物型)。

越南战争结束时,美国共报道此病343例,死亡36例,但血清学调查提示轻微及隐性感染可能极为常见,回到美国的未受伤健康军人中,血清学阳性者1% ~2%,提示有过类鼻疽假单胞菌亚临床感染的军人达225 000之多。这项观察的重要性在于:原发感染多年后,病情又可复发(常以空洞性肺炎出现)。但在美国,这样的再活化是极为罕见的。

除隐性感染或无症状肺感染外,类鼻疽的常见形式是急性局限性化脓性软组织感染、急性肺感染和急性败血症症候。局限性感染可能与皮肤擦伤有关,由此发生一小结,继发淋巴管炎和局部淋巴结炎。显性原发性肺感染自支气管炎至坏死性肺炎不等。肺炎病人一般都有高热和实变症候,通常皆在上叶,为一急性化脓性病变,早期即常有空洞形成,肺部表现有如结核。很少发展为菌血症。在新加坡,类鼻疽伯克(假单胞)菌是院外获得的严重肺炎的病原之一,虽为数不多,但仍不失其重要性,患者皆需住院治疗。

急性脓毒型感染,特征是有短程发热而无局灶性感染的临床迹象,感染可能始发于皮肤擦伤。患者大多病情重笃,有呼吸急促及 Kussmaul 呼吸等脓毒感染症候,败血性休克亦偶见。临床及放射线征常显示向弥漫性两侧和斑片性肺浸润发展,幸存患者再发展为脓肿和空洞形成。皮下脓肿相对罕见,但可在多处发生。肝脓肿则不算少见,半数以上伴有多发性脾脓肿,这种联合脓肿是其他病因性肝脓肿一般不会发生的。脓毒症型可能累及神经系统。

流行区病人如有热病,特别是存在职业性风险时,应想到此症,如有糖尿病、肾病,发生脓毒感染的可能性更大。这样的病人,如发生进展迅速的肺内广泛性病变,并有皮下损害,或肺内病变迅速发展为空洞,与结核无异,即高度提示此症。肺或脓肿渗液革兰染色常无所获,但有时亦可见到革兰阴性小杆菌,亚甲蓝染色可见典型双极"安全别针"。细菌可在常

规基质生长,血培养常能于48小时内检出。现正积极开发免疫试验,检测尿中抗原、血清中抗体,鉴定标本及早期培养中细菌。

泰国东北部一家服务近200万稻农家庭的医院报告指出:所有社区获得性菌血症中约20%是类鼻疽伯克(假单胞)菌引起的,而在每年雨季(6~9月),稻田积水,类鼻疽伯克(假单胞)菌是血培养最常分离到的单项细菌,而8月份所有确诊社区获得性菌血症中,此菌几居其半(图334-2)。值得注意的是,此区脓毒症病人中,糖尿病和肾结石发生率比预期为高,在此区都是常见病。

治疗

肺和脓毒症的死亡率都极高,因此疑及此症时,即应静脉注射头孢他啶(ceftazidime)积极治疗(亚胺培南及哌拉西林亦可)。疗程需长,静注治疗2~4周后,改为口服(可用阿莫西林-克拉维酸)持续1月以上,以防复发。TMP-SMZ体内疗效似比体外试验时更高。但此菌对环丙沙星的敏感性不一。

局限性病变患者,正确治疗下预后应极良好。但败血症型病例入院时常已病情危笃,虽经现代化治疗,死亡率亦约40%。死亡率最高的是体温过低、氮质血症和无白细胞增多反应的病人。复发亦常见,总计可能达25%,临床病情轻重和起始治疗是关键危险因素(图334-3)。长期口服阿莫西林-克拉维酸以防复发的作法似甚合理,因为复发的死亡率甚高。

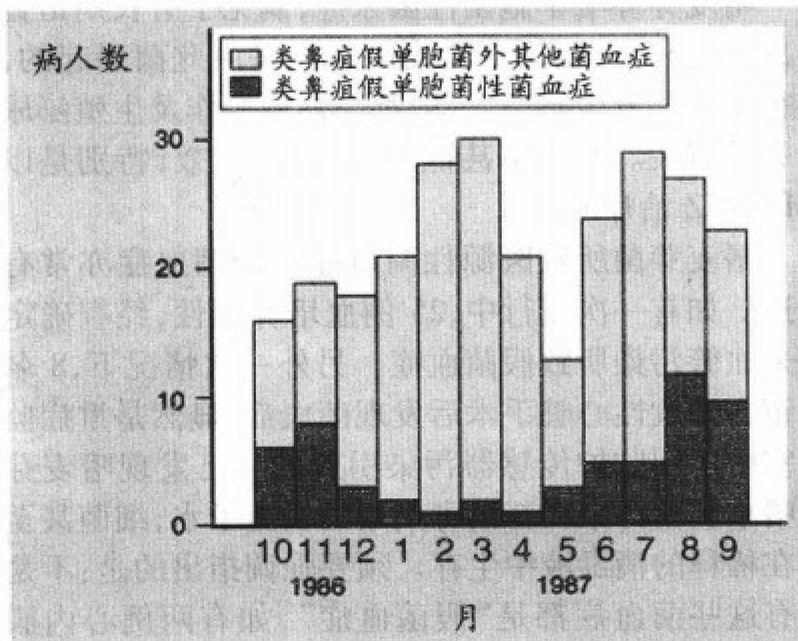


图334-2 泰国东北部1986年10月~1987年9月由类鼻疽假单胞(伯克)菌及其他细菌所致社区获得性菌血症人数。(由Chaowagul W, White NJ, Dance DAB, et al. Melioidosis: A major cause of community-acquired septicemia in northest Thailand. J Infect Dis, 1989, 159: 890-899.)

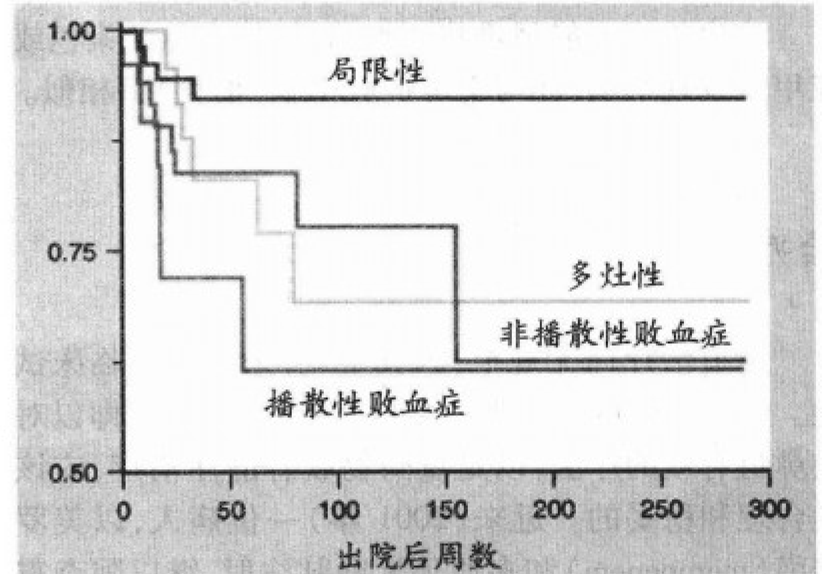


图334-3 根据初次住院时病情轻重分析的急性类鼻疽幸存病人的无复发概率。(由Chowagul W, Suputtamonglol Y, Dance DAB, et al. Relapse in melioidosis: Incidence and risk factors. J Infect Dis, 1993, 168: 1181-1185.)

鼻疽伯克菌(鼻疽假单胞菌)

鼻疽伯克(假单胞)菌(*Burkholderia* 〈*Pseudomonas*〉 *mallei*)感染马、驴、骡,偶亦波及人类。英文"glanders"(鼻疽),原含"以肺受累为主"的意思,实际上是以皮下溃疡性损害或淋巴性增厚并有小结节发生(即马皮疽〈farcy〉)为特征。

鼻疽从来不是人类常见感染,随着马从人类日常活动的逐渐退出和卫生条件的改善,鼻疽病已极罕见。美国自1938年以来,显然已无天然获得的鼻疽感染,但2001年马里兰州得特里克堡(Fort Detrick, Maryland)报道一例,患者是作此菌研究的微生物学家。第一次世界大战期间,鼻疽曾被用于生物战争,造成前线附近动物感染。生物恐怖主义者是否会利用此菌,也难以释怀。

像类鼻疽病一样,鼻疽亦常以急性局限性化脓性感染、急性肺感染、急性败血性感染和慢性化脓性感染的形式出现。皮肤破损处即可发生局部结节和急性淋巴管炎。细菌从黏膜破损处种入,可致广泛溃疡性肉芽肿性损害。这些形式的感染,潜伏期似为1~5日,而吸入所致原发性肺炎,则常在10~14日后发生。症状相对非特异性,如发热(偶有寒战)、不适、疲惫、头痛等。检查所见视感染类型而定。白细胞常增多。急性肺型胸片常见与早期肺脓肿类似的阴影,但大叶性或支气管肺炎型浸润亦常见。慢性化脓性病变如多发性皮下和肌肉脓肿(肢体尤甚)并累及淋

巴管受累，鼻分泌物亦常见，有时伴有溃疡形成。

渗出物中一般很难找到细菌，但如由革兰染色或亚甲蓝发现细菌，亦与类鼻疽假单胞（伯克）菌相似。

治疗

鼻疽治疗尚无规范，因其罕见，未能从事临床试验。鉴于急性败血症型病变皆为致死性，开始即以对类鼻疽有效的疗法，以足量药物联合静注治疗，应该是合理和稳妥的。近来（2001 年）一位病人，以美罗培南（meropenem）和多西环素静脉注射，继以阿奇霉素和多西环素口服 6 个月治疗，获得成功。

嗜麦芽寡嗜单胞菌

（嗜麦芽黄单胞菌，嗜麦芽假单胞菌）

嗜麦芽寡嗜单胞菌（*Stenotrophomonas maltophilia*）与其他假单胞菌不同：氧化酶试验阴性或可疑。它可能是一种极为常见的共生物，也是短暂菌丛成分之一，特别是在住院病人中。医院里潮湿或有水处，此菌并不少见。对第一、二代头孢、半合成青霉素类和氨基糖苷大多耐药，但对抗假单胞菌青霉素类，仍有不同程度敏感性。对很多第三代头孢菌素、TMP-SMZ 和利福平一般都是敏感的。TMP-SMZ + 羧苄青霉素联合治疗以及 TMP-SMZ + 羧苄青霉素 + 利福平 3 药治疗，已发现有协同作用。

在很多疾病中嗜麦芽寡嗜单胞菌都是罕见病原，临床病情一般也比其他革兰阴性杆菌在类似部位感染为轻。最常见的感染形式是肺炎、心内膜炎、尿路感染和医源性菌血症及假菌血症。胆管炎和脑膜炎虽有报道，实极罕见，创口虽常能分离到嗜麦芽寡嗜单胞菌，但由此菌所致感染实鲜有之。曾在院内用过抗生素治疗的体质虚弱病人，常发生肺炎，但亦极罕见，如非在支气管镜检查、胸腔穿刺或血培养情况下，获得此菌纯培养结果，病原意义即有可疑。心内膜炎院外感染是见于静脉吸毒者，院内则为开放性心脏手术的并发症，一般见于有心瓣膜异常的病人。外伤人员特别是有创口污染的，可发生与辅助呼吸及广谱抗菌有关的严重感染。嗜麦芽寡嗜单胞菌作为严重感染（肺炎、菌血症、尿路和创口感染）病原，发现渐多，他们是器官移植病人和粒细胞缺乏并以广谱抗生素（特别是亚胺培南）治疗的癌症病人。据信亚胺培南（imipenem）是诱发此菌感染的主要因素，但病史队列研究却提示亚胺培南诱导感染的风险，并不比头孢他啶大。倒是二药合用时，可使感染获致风险明显增高（图 334-4）。总的说来，关键因素是内在严重病变和长期住院，而应用抗生素则能使移生压力增加。

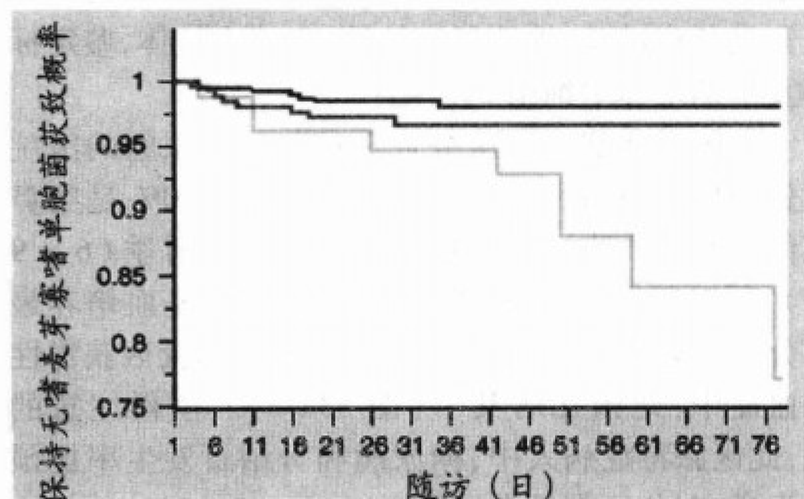


图 334-4 Kaplan-Meier 曲线显示 3 个治疗组中保持无嗜麦芽寡嗜单胞菌获致的概率，3 个治疗组分别是头孢他啶，亚胺培南，二药合用。注意亚胺培南组和头孢他啶组保持无菌概率并无明显不同（对数等级检验 $p = 0.19$）。二药合用组获菌概率增高（$p = 0.0017$）。（由 Carmeli Y, Samore RH: Comparison of treatment with imipenam vs. *Stenotrophomonas maltophilia*: A historical cohort study. Clin Infect Dis 1997;24: 1131 - 1134.）

嗜麦芽寡嗜单胞菌性菌尿症，偶见于有长期留置导尿管的病人，但能证实临床感染是由此菌引起的，实很少见。发生感染，一般都与器械操作及生殖泌尿系手术有关。发病率甚低，治疗常能收效，特别是以 TMP-SMZ 治疗时。

嗜麦芽菌所致医源性菌血症和假菌血症亦常有报道。如有一次流行中，25 例血培养阳性，经查确定为采血管污染所致假菌血症。另外一次情况下，8 名儿童在开放性心脏手术后发现菌血症，显然是重症监护室中所用监护传感器污染引起的。已发现嗜麦芽寡嗜单胞菌污染稀释消毒剂用的去离子水，细菌甚至能在稀释的消毒液中生存。须要强调指出的是：不是所有这些菌血症都是"假菌血症"，如有两例心内膜炎就是器材或溶液污染所致菌血症引起的。血管内永久性留置导管是菌血症的重大原因。

推荐阅读

Carmeli Y, Samore RH. Comparison of treatment with imipenam vs. *Stenotrophomonas maltophilia*: A historical

cohort study. Clin Infect Dis,1997,24:1131 - 1134.
作者等的病史队列研究证明:亚胺培南与头孢他啶合用时发生院内嗜麦芽寡嗜单胞菌感染的风险最高。

Chaowagul W,Suputtamongkol Y,Dance DAB,et al. Relapse in melioidosis:Incidence and risk factors. J Infect Dis,1993,168:1181 - 1185.
作者等研究类鼻疽症复发率及其危险因素,发现复发率23%,与初期感染轻重及治疗有关。

Cowell BA,Weissman BA,Yeung KK,et al. Phenotype of *Pseudomonas aeruginosa* isolates causing corneal infection between 1997 and 2000. Cornea,2003,22:131 - 134.
1997—2000年间引起角膜感染的铜绿假单胞菌表型研究证明它是角膜感染的重要病原,特别是佩戴接触镜片的人。

Crnich CJ,Gordon B,Andes D. Hot tub-associated necrotizing pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis,2003,36:e55 - e57.
防止与热水浴有关的铜绿假单胞菌性坏死性肺炎,游离氯应达1~3 mg/L,pH 7.2~7.8。

Finelli A,Gallant CV,Jarvi K,et al. Use of in-biofilm expression technology to identify genus involved in *Pseudomonas aeruginosa* biofilm development. J Bacteriol,2003,185:2700 - 2710.
形成生物薄膜,是铜绿假单胞菌发病机制和产生耐药性的关要环节。

Garau J,Gomez L. *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia,Curr Opin Infect Dis,2003,16:135 - 143.
有关铜绿假单胞菌性肺炎的综述,包括抗生素(特别是妥布霉素)吸入对囊状纤维变性病人预防和治疗此症的作用。

Kahn AS,Ashford DA. Ready or not——Preparedness for bioterrorism. N Engl J Med,2001,345:287 - 289.
应对生物恐怖主义袭击要作好的准备,包括假单胞菌类的评述。

Karlowsky JA,Draghi DC,Jones ME,et al. Surveillance for antimicrobial susceptibility among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *acinotobacter baumannii* from hospitalized patients in the United States, 1998 - 2001. Antimicrob Agents Chemother,2003,47:1681 - 1688.
1998—2001年美国住院病人分离到的铜绿假单胞菌和包氏不动杆菌药敏监测表明:非ICU病人中,有多药抗性的5.5% ~7%,ICU病人为7.4% ~9.1%,但90%以上对阿米加星和哌拉西林-三唑巴坦(piperacillin-tazobactam)仍保持敏感;80% ~90%对头孢吡肟(cefepime),头孢他啶,亚胺培南,美罗培南等敏感;70% ~80%对环丙沙星,庆大霉素,左氧氟沙星,替卡西林-克拉维酸等敏感。

Pirnay JP. De Vos D,Cochez C,et al. Molecular epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in a burn unit:Persistance of a multidrug-resistant clone and a silver sulfadiazine-resistant clone. J Clin Microbiol, 2003,41:1192 - 1202.
烧伤病房中铜绿假单胞菌移生的分子流行病学研究,多重耐药克隆和磺胺嘧啶银耐药克隆始终是烧伤病房的常见问题。

Pollack M. *Pseudomonas aeruginosa*. In Mandell GL,Dolin R,Bennett JE (eds):Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. New York:Churchill Livingstone,2000;pp 2310 - 2334.
专著:《传染病原理和实践》中有关铜绿假单胞菌的全面论述,涉及微生物学、流行病学、致病因子、临床症候等内容。

Ravch D,Simhon A,Gimmon Z,et al. Infections caused by *Pseudomonas pickettii* in association with permanent indwelling intravenous devices:Four cases and review. Clin Infect Dis,1993,17:877 - 880.
与长期静脉内留置导管有关的皮氏假单胞菌感染,复习文献并报道4例。

Spencer DH,Kas A,Smith EE,et al. Whole-genom sequence among multiple isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. J Bacteriol,2003,185:1316 - 1325.
铜绿假单胞菌全基因组序列研究证明分离到的菌株中约有10%不同。

Srinivasan A,Kraus CN,DeShazer D,et al. Glanders in a military research microbiologist. N Engl J Med, 2001,345:256 - 258.
报道一例罕见的人鼻疽感染,患者是一位部队微生物研究人员。

Srinivasan A,Wolfenden LL,Song X,et al. An outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infections associated with flexible bronchoscopes. N Engl J Med,2003,348:221 - 227.
报道与软杆支气管镜检查有关的铜绿假单胞菌感染突发事件,强调此菌感染性和发生流行的可能。

Thuong M,Arvaniti K,Ruimay R,et al. Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* and risk factors for carriage acquisition in an intensive care unit. J Hosp Infect,2003,53:274 - 282.
研究ICU中铜绿假单胞菌流行病学和感染危险因素,指出大部分感染实来自体内带菌,但外部感染也有,故仍须强调屏障防护措施。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,黄国斌,杨婷 校)

第 335 章
李斯特菌病

Bennett Lorber

定义

李斯特菌病(listeriosis)是单核细胞增多李斯特菌(*Listeria monovytogenes*)所致食物源性感染。多数病人都有细胞免疫缺陷,而以危及生命的菌血症或脑膜炎出现,但健康者也可表现为轻型自限性发热性胃肠炎。

流行病学

单核细胞增多李斯特菌分布很广,土壤、植被和健康哺乳动物粪便中皆可见到(人粪中此菌检出率约为5%)。食品常能分离到此菌,包括生菜、生奶、鱼、禽类和肉类。人类感染大多似为吃进污染食品所致。与凉拌生菜丝(coleslaw),牛奶,软干酪、馅饼、熟牛肉、违禁肉品、熏鱼、奶油等暴发性流行事件的关系已被证实。散发病例也能追查到食品污染,包括奶酪、牛奶、违禁肉品、劣质香肠、苜蓿片等。

李斯特菌病在美国各州都不是要求上报的疾病,有关年发生率方面的资料,只能来自美国疾控中心(CDC)主动实施的监测研究。1989—1993 年间,李斯特菌病年发生率已减少 44%,可能与对食品加工业的监管力度加强有关,但就每百万人口中约 5 例的发生率而言,又已保持稳定,也就是每年约 1500 ~ 2500例,死亡约 400 人。新生儿和 50 岁以上成人感染率最高。所有病例中,约 30% 是孕妇。成人发生侵袭性李斯特菌病风险增加的情况是:血液恶性病,晚期艾滋病(AIDS),实体脏器移植,皮质类激素治疗等。但是所有侵袭性李斯特菌病患者中,约 1/4 是发生在看来健康的人,特别是 60 岁以上老人。

发病机制

单核细胞增多李斯特菌进入人体,最常见的情况是因吃污染食品而由肠道入侵,促使胃肠细胞和巨噬细胞对它自身的摄取。在宿主细胞内,被封包在吞噬溶酶体(phagolysosome)内,但因能产生一种名为李斯特菌溶血素 O(listeriolysim O)的外毒素,破坏吞噬溶酶体膜,进入胞质。单核细胞增多李斯特菌所有致病菌株,都能产生此素,是它的主要毒力因子。李斯特菌在胞质内活跃分裂,利用宿主细胞肌动蛋白多聚化,向细胞周边部分移动,挑起胞膜而成伪足(pseudopods),旋被邻近宿主细胞所摄取。就这样从一个细胞转入另一细胞,重复自己的生活周期。

从胃肠道进入人体后,李斯特菌即可通过血流,向人体任何部位播散,但主要是表现为对中枢神经系统的趋向性。

对李斯特菌的免疫,是由细胞免疫介导的,因此只限体液和白细胞改变的人,发生李斯特菌感染的风险不致增加。

临床表现

侵袭性李斯特菌病的潜伏期(从吃进污染食品到发病)平均约 30 日。免疫缺损成人的侵袭性李斯特菌病最常见的表现是无明显病灶的菌血症。这样的病例即以发热、不适、肌痛、背痛等非特异性症候出现。孕妇的侵袭性李斯特菌病可以菌血症出现,但中枢神经系统(CNS)感染则极少见于别无其他危险因素时。妊娠期间李斯特菌病可能引起自发性流产或

致新生儿脓毒症,但早期抗菌治疗,仍能产出健康婴儿。自身和人造瓣膜都可发生单核细胞增多李斯特菌性心内膜炎,并易发生脓毒性并发症。心内膜炎(不是菌血症本身)可能是潜含结肠癌的提示线索,因此一切李斯特菌性心内膜炎病人都应考虑结肠镜检查。

发生单核细胞增多李斯特菌性菌血症的病人,可能发展为CNS感染,最常见的表现即脑膜炎。李斯特菌侵害脑膜的同时,还易感染脑细胞,而且与脑膜炎的其他常见病原如流感杆菌、肺炎球菌、脑膜炎球菌、B族链球菌等不同,它们引起脑炎和脑脓肿的也不乏见,而单核细胞增多李斯特菌所致脑脓肿,与其他细菌的表现不同,患者几乎都伴有菌血症,约1/4有脑膜炎;此外,脓肿还常为皮质下性。

单核细胞增多李斯特菌是淋巴瘤、器官移植受体和因任何原因接受皮质激素治疗者发生细菌性脑膜炎时的最常见病原。患者常以急性脑膜炎的典型症状出现,但也可能取亚急性经过,更像结核性脑膜炎。多数病人颈项强直,但也有15%~20%病例不是这样。局灶性神经病征如共济失调,震颤,肌阵挛,癫痫发作等,亦可见到,符合李斯特菌对脑实质的趋向性。60%病例的脑脊液(CSF)葡萄糖量正常。CSF革兰染色检出单核细胞增多李斯特菌的则只见于约40%病例,不过即使见到,也可能误作肺炎球菌。

李斯特菌菱脑炎(listerial rhombencephalitis)是李斯特菌脑炎的罕见形式,与称为羊绕圈病(circling disease of sheep)的独特动物源性李斯特菌感染相似。但与其他李斯特菌CNS感染不同,李斯特菌菱脑炎一般见于健康成人,临床典型症候为双相性病程,前驱症候如发热,头痛,恶心呕吐等,持续约4日后,突发非对称性脑神经缺陷,小脑病征,偏瘫或一侧感觉缺失等。约40%病例呼吸衰竭。约半数病例颈项强直,CSF改变轻微,CSF培养阳性的只约40%。约2/3病例有菌血症。检查菱脑炎,磁共振成像(MRI)优于CT。此病死亡率高,幸存者常有严重后遗症。

血行播散可能发生局限性感染(如肝脓肿,脓毒性关节炎),直接接种亦偶见(如结膜炎,蜂窝织炎)。

已被充分证实的食物源性突发事件证明:吃进足够量的单核细胞增多李斯特菌,能引起一种自限性疾病,表现如发热,发冷,腹泻,痉挛性腹痛等,有时恶心呕吐。接触1~2日后症状出现,持续约2日。

诊断

临床须考虑李斯特菌病的情况是:(1)新生儿脓毒症或脑膜炎;(2)血液恶性病、AIDS、器官移植、皮质激素免疫抑制等病人发生的脑膜炎或脑实质感染;(3)50岁以上成人发生的脑膜炎或脑实质感染;(4)脑膜和脑实质同遭感染;(5)皮质下脑脓肿;(6)孕妇发热(特别是妊娠末3月发热);(7)血液、CSF或其他正常无菌标本革兰染色或培养回报有“类白喉菌”;(8)突发食物源性发热性胃肠炎而常规培养未鉴定到病原菌。李斯特菌CNS感染的鉴别诊断须包括细菌性脑膜炎和脑脓肿的常见病原;低活性李斯特菌性脑膜炎(indolent listerial meningitis)和菱脑炎可能类似CNS结核病。

诊断李斯特菌病,最好是由通常无菌部位取样(如血液或CSF)作常规细菌培养。实验室工作人员也须注意,因为单核细胞增多李斯特菌可能误作类白喉菌,链球菌,肠球菌,流感杆菌等。只在突发性胃肠炎事件时常规粪培养阴性的情况下,才会推荐粪培养,因为很多人肠道都有此菌移生,而并未发生侵袭性病变。还要把疑为李斯特菌感染一事,通知实验室,因为以常规粪培养基质是难以鉴定李斯特菌的。

血清学试验(抗李斯特菌溶血素O抗体)无助于侵袭性疾病的诊断,但突发发热性胃肠炎事件时如常规培养阴性,血清学试验可能有助于病原的回顾性鉴定。

治疗和预防

预防李斯特菌病原则,与其他食物源性疾病的预防相似。动物性食品,一般都应充分烹熟,生吃蔬菜要先彻底洗净。未被烹饪的肉品应与蔬菜分开,已制食品和现成可食食品也要分开,不要用未经消毒的生乳制作食品,每次处理过未制食品后,刀具、案板和手都要洗净。

李斯特菌病高危人士,勿吃软奶酪,但硬奶酪、酸乳酪等还是安全可食的。吃剩的食品和现成食品如热狗等,应充分热透再吃。最好不在熟食店购买沙拉、熟肉之类食品,至少要彻底加热后再吃。

器官移植受体和感染者,都能以TPM-SMZ有效预防李斯特菌病,用药方法也与以该药防范肺囊虫

(*Pneumocystis*)一样。AIDS 高发区广泛应用 TMP-SMZ 预防肺囊虫,非围生期李斯特菌病似也大为减少。

新生儿李斯特菌感染二期发作几无所闻,有围生期李斯特菌病史的孕妇,分娩时也不主张给予抗体。

除孕妇感染对胎儿传染外,李斯特菌病不在人际间传播。因此病人无需隔离。

有关单核细胞增多李斯特菌感染的治疗建议,是根据体外试验、动物模型和临床对少量病人的治疗经验等资料提出的,并无对照试验证明别种药物疗效比别种更好。很多抗菌药体外试验对单核细胞增多李斯特菌有效,但临床应用时,不可轻易把这些资料等同于药敏测试,有些药物体外试验虽有良效,临床用于感染治疗则不尽如人意,头孢菌素类就是实例。

50 岁以上成人的细菌性脑膜炎,20% 是单核细胞增多李斯特菌所致。因此 50 岁以上细菌性脑膜炎的经验治疗,应包括 TMP-SMZ 或氨苄西林,特别是未伴有肺炎、中耳炎、鼻窦炎或心内膜炎等,提示病原可能是李斯特菌时。头孢菌素常用于细菌性脑膜炎,但对李斯特菌作用有限。

氨苄西林一般认为是已确诊李斯特菌病的首选治疗药物。对脑膜炎和心内膜炎以及 T 细胞功能严重缺陷的病人,多数专家根据体外试验和动物模型资料,主张在氨苄西林之外,加用庆大霉素,以发挥协同作用。脑膜炎治疗至少须持续 3 周,菌血症病人如未累及 CNS,可治疗 2 周。心内膜炎和脑脓肿,至少须治疗 6 周。侵袭性李斯特菌病人即使无 CNS 及 CSF 改变,治疗用药剂量也要与脑膜炎时相同。对青霉素过敏的病人,以 TMP-SMZ 为佳。它是杀菌剂,疗效似与氨苄西林 + 庆大霉素联合治疗相当。已有治疗失败和复发经验而不宜再用的药物有头孢菌素,氯霉素,四环素,红霉素等。

皮质激素在最常见类型细菌性脑膜炎的治疗中,似为重要辅助药物,但对李斯特菌 CNS 感染治疗如何,尚未明了。

铁是单核细胞增多李斯特菌的毒力因子,临床上铁负荷过重是李斯特菌的危险因素。因此李斯特菌病患者如有铁缺乏,似以抗菌治疗结束后补铁为好。

预后

李斯特菌脑膜炎的死亡率约 25%,合并有癌症患者死亡率更高。脑脓肿和心内膜炎的死亡率约 50%;脑脓肿幸存者常有明显神经系统后遗症。

推荐阅读

Aureli P, Fiorucci GC, Caroli D, et al. An outbreak of febrile gastroenteritis associated with corn contaminated by *Listeria monocytogenes*. N Engl J Med, 2000, 342: 1235 – 1241.

报道一次因谷物被单核细胞增多李斯特菌污染所致胃肠炎的暴发流行,健康学龄儿童突发腹泻和发热,讨论分子遗传学在分析流行病学中的作用。

Bucholz U, Mascola L. Transmission, pathogenesis, and epidemiology of *Listeria monocytogenes*. Infect Dis Clin Pract, 2001, 10: 36 – 41.

人类李斯特菌病传播、发病机制和流行病学综述。

Mylonakis E, Hohmann EL, Calderwood SB. Centra nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. 33 years' experience at a general hospital and review of 776 episodes from the literature. Medicine, 1998, 77: 313 – 316.

作者等在综合医院工作 33 年中有关李斯特菌中枢神经系统感染的经验,结合文献中 776 次发作资料所作评述。这是目前最大、讨论最全面的综述。

Slifman NR, Gershon SK, Lee JH, et al. *Listeria monocytogenes* infection as a complication of treatment with tumor necrosis factor alpha-neutralizing agents. Arth Rheum, 2003, 48: 319 – 324.

肿瘤坏死因子-α 中和剂用于类风湿性关节炎和 Crohn 病的治疗渐见增多,而此疗法能合并李斯特菌感染。

Vasquez-Boland JA, Kuhn M, Barche P, et al. *Listeria* pathogenesis and molecular viulence determinants. Clin Microbiol Rev, 2001, 14: 584 – 640.

详述李斯特菌作为胞内病原体发病机制和分子生物学特征。

Wing EJ, Gregory SH. *Listeria monocytogenes*: Clinical and experimental update. J Infect Dis, 2002, 185 (Suppl): S18 – S24.

分析临床李斯特菌病和由动物模型提示的宿主防御机制方面的缺陷。

(王贤才 译;宁敏磊,杨婷 校)

第336章
类丹毒

Annette C. Reboli

定义

红斑丹毒丝菌(*Erysipelothrix rhusiopathiae*)能引起3种已被充分界定的人类感染:(1)类丹毒(erysipeloid),为手指和手的蜂窝织炎(亦名“胖指”、“肥指”),是红斑丹毒丝菌感染最常见的症候;(2)弥漫性皮肤型;(3)菌血症型,有时伴有皮肤损害,常合并心内膜炎。

流行病学

红斑丹毒丝菌见于世界各地,为各种动物的共生物或病原体,包括猪、羊、牛、马、狗和啮齿动物;禽类如鸡、鸭、火鸡、鹦鹉;以及蝇、螨、虱、蜱等。红斑丹毒丝菌对商业的最大影响是猪病,但羊和家禽感染也有重要经济意义。在鱼类体表黏质虽亦能移生,但似不致病。与受染动物或其产品接触的外界表面,是感染此菌的可能来源。在污染的土壤中,此菌可能生存很久。猪红斑丹毒丝菌对薰、腌、浸泡都能抗拒,但加热55℃15分钟内即可杀死。

由于动物制作技术的进步,人类感染发生率似在下降,但在特殊情况下,人类感染仍有发生。人类感染常因接触受染动物或其制品所致。最易遭致感染的是渔民、鱼商、屠宰工人、兽医等。细菌经皮肤破损和割伤处进入。类丹毒的季节性发生率与猪丹毒平行,以夏季和初秋最高。系统感染罕见,且无职业联系可言,提示口咽和胃肠道可能有此菌移生。猫、狗咬伤后,偶有类丹毒和类丹毒合并菌血症报道,提示这些动物的口腔菌丛中,可能即含红斑丹毒丝菌。

临床表现

由于感染的获得方式(与受染动物或其制品接触而由皮肤破损处种入),损害通常皆在手指或手。在外伤性真皮接种后2~7日中,出现界限分明、稍见隆起的暗紫色损害,伴有剧痛,搏动性、烧灼性或痒感,局部肿胀。可能出现水疱,但不致化脓。损害可向它指缓慢发展,但很少波及指端及腕部以上皮肤。损害向外周蔓延时,中心部分炎症消退。系统症候甚少。邻近关节可有无菌性关节炎,约20%病例发生局部淋巴腺病或淋巴结炎,约10%病例有低烧。由于类丹毒时猪红斑丹毒丝菌隐于皮肤较深部位,故活检须自损害边缘取真皮全层送检,阳性率最高。此菌可在常规基质上生长。未经治疗,损害常于3周内消失。复发率1%。

弥漫性皮肤损害罕见。皮肤损害可由接种处向近端发展,或在远隔部位出现。患者常有发热及关节痛,但血培养常为阴性。

丹毒丝菌系统性感染罕见。迄今报道菌血症约60例,患者90%皆为心内膜炎。除2例外,皆为本生瓣膜受累。60%病例的感染发生在显属正常的心瓣膜。约1/3病例有前驱性或同时发生的类丹毒皮肤损害。心内膜炎的临床症候,与其他微生物所致心内膜炎相似。红斑丹毒丝菌性心内膜炎与职业关系密切,尤好侵害主动脉瓣,患者男多于女,死亡率高。免疫功能障碍宿主中亦有极少病例报道,但1/3有酗酒史。有人认为无心内膜炎的红斑丹毒丝菌性菌血症,比过去设想的要多,免疫功能障碍者发生菌血症较多,而心内膜炎则常见于免疫功能正常宿主。局灶性感染包括脑脓肿、骨髓炎及慢性关节炎等亦有报道。

诊断

红斑丹毒丝菌是不产生芽孢的微需氧革兰阳性多形性纤细杆菌，可能与其他革兰阳性杆菌混淆，特别是单核细胞增多性李斯特菌（*Listeria monocytogenes*）和棒状杆菌类（*Corynebacterium*）。与前者的区别是不能活动，也不产生触酶和凝固酶，对新霉素耐药。红斑丹毒丝菌多数菌株在三糖铁琼指斜面（triple sugar iron agar slants）上产生硫化氢，据此即可与单核细胞增多李斯特菌和棒状杆菌区分。由于红斑丹毒丝菌培育 48 小时后，亦可发生 α-溶血，故与链球菌亦可能发生混淆。类丹毒（erysipeloid）是指红斑丹毒丝菌所致皮肤感染，注意不要与丹毒（erysipelas）混淆，后者是链球菌或葡萄球菌引起的浅表蜂窝织炎（superficial cellulitis）。

红斑丹毒丝菌能在常规实验室基质上生长。由于类丹毒时红斑丹毒丝菌只见于皮肤的较深部位，因此活检需以损害处真皮全层送检，发现细菌的几率最大。疑为此菌所致菌血症或心内膜炎时，只需常规血培养技术，该菌即可生长并被分离到。已有两种聚合酶链反应（PCR）提出，可用于猪丹毒的快速诊断，其中一种用于人类标本的检测亦已成功。

治疗和预防

分离到的红斑丹毒丝菌，对青霉素，头孢菌素，亚胺培南（imipenem），克林霉素，环丙沙星，氧氟沙星等大多敏感。对红霉素、四环素和氯霉素已有一定耐药性。对万古霉素、氨基糖苷、TMP-SMZ 及磺胺药则皆耐药。治疗首选青霉素 G。无并发症的皮肤损害，青霉素口服，疗程 5 ~ 7 日，常能收效。治疗能加速愈合，但复发亦难尽免。菌血症应以青霉素静脉注射；心内膜炎时，青霉素日量须达 1200 万 ~ 2000 万单位，持续 4 ~ 6 周。青霉素过敏病人，可用头孢菌素。对 β-内酰胺过敏的丹毒丝菌感染，可考虑喹诺酮类，特别是氧氟沙星和环丙沙星。心内膜炎病人可能需做瓣膜置换。有商品供应的疫苗，还只限于动物应用。

推荐阅读

Brooke CJ, Riley TV. *Erysipelothrix rhusopathiae*: bacteriology, epidemiology and clinical manifestation of an occupational pathogens. J Med Microbiol, 1999, 48: 789 – 799.

红斑丹毒丝菌综述，包括近年来诊断上分子技术的进步和细菌分类学及发病机制方面的认识进展。

Dunbar SA, Clarridge JE. Potential errors in recognition of *Erysipelothrix rhusopathiae*. J Clin Microbiol, 2000, 38: 1302 – 1304.

红斑丹毒丝菌实验诊断综述。说明识别此菌可能发生的几种错误。

Reboli AC, Farrer WE. *Erysipelothrix rhusiopathiae*: An occupational pathogen. Clin Microbiol Rev, 1989, 4: 354 – 359.

红斑丹毒丝菌的流行病学、临床特征及细菌学综述。

Robson JM, McDougall R, van der Valk S, Waite SD, Sullivan JJ. *Erysipelothrix rhusopathiae*: An uncommon but ever present zoonosis. Pathology, 1998, 30: 391 – 394.

人兽互通病类丹毒虽不常见，但却并未消灭。复习本病临床表现、病理改变和治疗。

Shimoji Y. Pathogenicity of *Erysipelothrix rhusiopathiae*: virulence factors and protective immunity. Microbes Infect, 2000, 2: 965 – 972.

有关红斑丹毒丝菌致病作用和保护性免疫方面新进展的综述。

（王贤才，郭聚甫 译；曾汉英，章高慧，杨婷 校）

第337章
放线菌病

Itzhak Brook

定义

放线菌病(actinomycosis)是一种不常见的慢性细菌感染,引起化脓性和肉芽肿性炎症,特别是因化脓、脓肿形成、组织纤维化和引流窦道而致局部肿胀。感染向外发展常有窦道形成,排出典型但却非本病特有的"硫黄颗粒"。感染最常发生在口腔和面颈部,但其实可见于人体任何部位。其他常见部位如胸部,腹盆部,中枢神经系统(CNS)等。肌肉骨骼和播散性病变也偶见。

病原

伊氏放线菌(*Actinomyces israelli*)是引起人类感染的最常见品种。其他可能引起人类感染的放线菌还有尼氏放线菌(*A. naeslundii*),溶牙放线菌(*A. odontolyticus*),黏性放线菌(*A. viscosus*),麦尔放线菌(*A. meyeri*),丙酸丙酸杆菌(*Propionibacterium propionicum*)(前称丙酸蛛网菌〈*Arachina propionica*〉)。它是有菌丝,能分支,革兰阳性,不形成芽孢也不抗酸的多形性厌氧或微需氧杆菌,培养时所需生长时间是3~10日。属原核生物(prokaryotes),有细胞壁,含胞壁酸(muramic acid)和二氨基庚二酸(diaminopimelic acid)。放线菌感染大多是多微生物性,兼含其他需氧和厌氧菌。可能分离到的微生物视感染部位而定,最常见的如放线共生放线杆菌(*Actinobacillus actinomycetemcomitans*),啮齿艾肯菌(*Eikenella corrodens*),拟杆菌(*Bacteroids*),梭杆菌(*Fusobacterium*),嗜二氧化碳噬纤维菌(*Capnocytophaga*),葡萄球菌,链球菌,以及肠杆菌科(enterobacteriaceae)中细菌等。

流行病学

放线菌病的病原体,是口腔、胃肠道、支气管和女性生殖道等处黏膜的内生性菌丛,虽然各年龄组都能遭受感染,但儿童和60岁以上老人罕见。患者以中年居多。多数病例分析中,都以男性为多(男女之比30:1)。这与男子口腔卫生较差和口腔外伤较多有关。美国每年报道放线菌病不到100例。但由于此菌培养不易,因此实际发生率可能高出很多。

发病机制和病理

放线菌致病作用低,黏膜须有破损,才能发病。口腔和面颈部放线菌,常与牙科操作、口腔手术、外伤、牙脓毒症等有关。肺感染常发生在吸入口咽和胃肠分泌物后。胃肠道感染常发生在黏膜完整性受到破坏后,如手术,阑尾炎,憩室炎,外伤,异物等。女子生殖道放线菌病,已发现与宫内避孕器材(IUD)的应用有关。此时异物的存在,似能激起感染的发生。其他诱因如应用皮质激素,免疫抑制,感染人类免疫缺陷病毒(HIV)等。

与放线菌共同发生的其他细菌感染,可因抑制宿主防御和使局部氧张力减低而有助于感染的传播。放线菌一旦在局部立足,就向周邻组织不断发展,不分组织层面地扩散,形成慢性硬实性化脓性感染,常有引流窦道和纤维化,特别是在盆腔和腹腔感染时。质块的纤维壁,化脓前为木质样硬度,可能误作肿瘤。血源性播散可能是暴发性的,所幸甚为罕见。

放线菌以微观或宏观簇状生长,菌丝缠结,外为中性粒细胞。损害中常有浆细胞和多核巨细胞,围绕

化脓中心，还能见到大的巨噬细胞，胞质泡沫状。这些簇状物肉眼所见为灰黄色，由窦道突显，即所谓硫黄颗粒。直径 1 ~ 2 mm，是细胞聚集而成，并含磷酸钙。颗粒周围是中心化脓小腔。中心染色为嗜碱性，放线嗜酸性，末端为梨形小棒。每个小腔有 1 ~ 6 个颗粒，一个损害中，小腔可多达 50。还能见到多中心巨细胞。

临床表现

面颈部

这是最常见和最易识别的部位，一般都是由口腔卫生状况不良，致因牙腐蚀、牙周病或龈炎等原因而使黏膜破损（牙科操作或因其他损伤）。慢性扁桃体炎、乳突炎和中耳炎等也是重要诱因。

感染一般是以慢性或亚急性无痛或疼痛性软组织肿胀或质块出现，位于颌下或颌旁，也有发生在颏下和下颌后间隙，颞下颌关节和颊部的。由于组织纤维化，肿胀处可能硬如木质。发展迅速的损害常类似化脓性感染。还可能发生根尖感染（periapical infection）。牙关紧闭（trismus）者有之。晚期损害可能由一个以上窦口排出无臭的含脓硫黄颗粒。发热、疼痛及白细胞增多亦可出现。感染可向颈动脉，舌，鼻窦，耳，乳突，眶，涎腺，咽，喉，气管，胸部等处蔓延。骨受累可能来自周邻软组织（下颌骨最常受累）。颈椎和颅骨感染可致硬膜下积脓，侵害 CNS。鉴别诊断包括结核（瘰疬，scrofula），真菌感染，诺卡菌病（nocardiosis），其他细菌所致化脓性感染，肿瘤等。

胸部

肺实质和胸膜受累时为无痛性低活性慢性病变，约见于 15% ~ 30% 放线菌病患者，一般是吸入口咽部感染性物质所致，少数是由于食管穿孔，颈部病变向纵隔蔓延，还有是由腹部蔓延所致，也有血行播散入肺的。肺内病灶常越肺裂累及胸腔和胸壁，终而成瘘，排出物中含硫黄颗粒（图 337-1）。纵隔、心包和心肌偶亦受累。痰中也偶有颗粒。但自抗生素问世以后，这种并发症连同胸椎和附近肋骨破坏一起，都已减少。

胸部放线菌病患者诉述的症状并无特异之处。

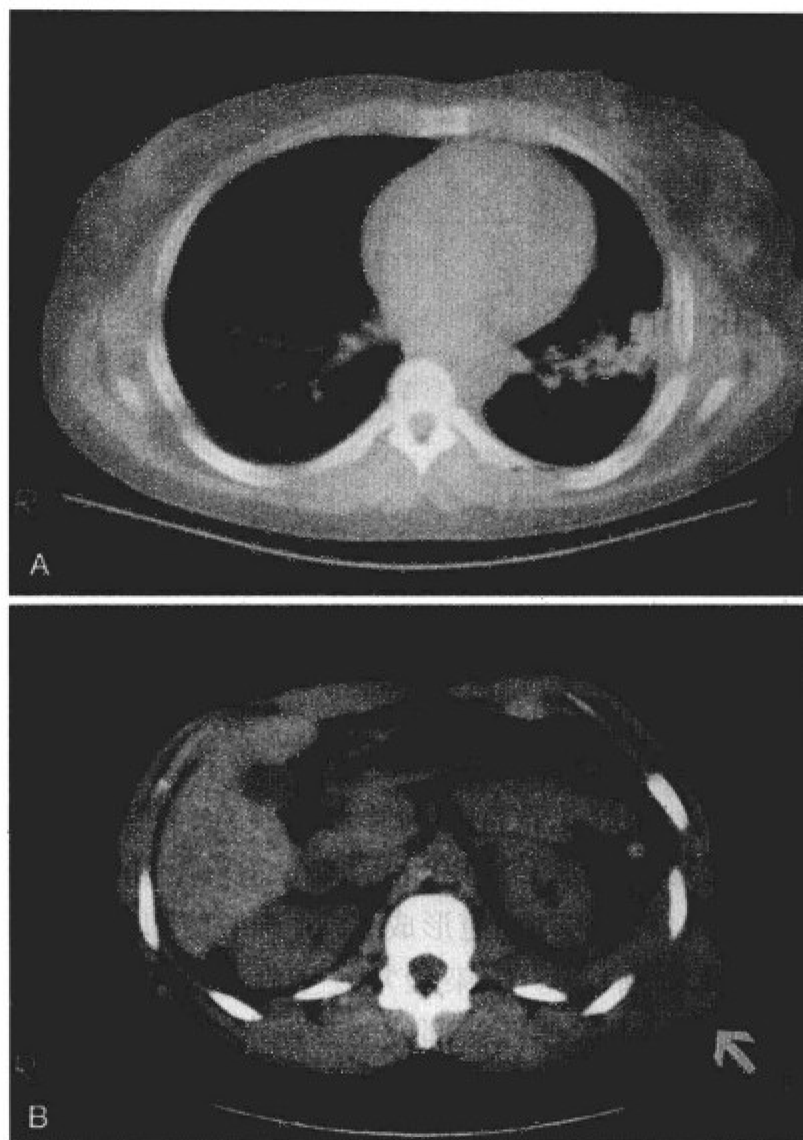


图 337-1 43 岁妇女的胸部放线菌病 CT 扫描。注意肺有实变，肺实质病变处胸膜增厚（A）。脓肿蔓延进入左乳，向下至肋膈沟，腹膜后，并进入侧腹壁（B）（箭头）。

最常见的如胸痛，咳嗽咯痰，呼吸困难，体重减轻，发热等。贫血、白细胞轻度增多、血沉增高等也相对常见。患者常有基础肺病史，以早期感染就诊的也偶见。肺损害为质块性损害或为肺炎，可能很像结核（特别是有空洞形成时）和芽生菌病（blastomycosis），可向后破坏肋骨，但很少成窦。诺卡菌病，支气管源癌（bronchogenic carcinoma），隐球菌病（cryptococcosis），吸入性肺炎，肺感染，淋巴瘤等，也与胸放线菌病有相似处。胸膜增厚、胸水、肺气肿等也都常见。

腹部

腹部放线菌病为慢性局限性炎症过程，此前数周、数月或数年，胃肠黏膜完整性先有破损，如由于急性阑尾炎穿孔或结肠憩室炎穿孔手术，或为下消化道外伤后的急症手术。但也有个别腹部放线菌病患者，未见有何诱发因素。回盲部最易受累（一般是在阑

尾炎穿孔后),有肿块性损害形成。感染向周邻脏器(特别是肝)缓慢发展,还可波及腹膜后组织、脊柱和腹壁。向肝、肾、脾播散是罕见并发症。可能形成持久性引流窦,肛周受累时,可能类似 Crohn 病及结核。放线菌损害广泛纤维化时,检查者感觉为一质块,常会想到肿瘤。CT 扫描为浸润性肿块,对比剂非均一性密度增高。体质性症状和体征皆非特异性,最常见的如发热,腹泻或便秘,体重减轻,恶心呕吐,疼痛,肿块感等。

盆腔

见于长期应用宫内避孕器(IUD)的妇女,一般都已配置 2 年以上。盆腔放线菌病也有由肠感染蔓延而来,一般都是低活性回盲部病变。感染症候不一,从阴道慢性分泌物至盆腔炎(pelvic inflammatory disease)及输卵管 - 卵巢脓肿或假恶性肿块。患者一般是以阴道异常出血或分泌物异常,腹部或盆腔疼痛,月经失调,发热,体重减轻等类症候前来就诊。

子宫内膜炎是感染的早期症候,以后即为输卵管卵巢脓肿。感染可向子宫、膀胱、直肠区、腹壁、腹膜、盆骨、胸部蔓延,系统性蔓延亦有之。

中枢神经系统

中枢神经系统(CNS)感染极为罕见,为单个或多个有包膜的脑脓肿,CT 扫描及对比剂静注时为环形增强损害,壁厚,不规则或为结节样。与由其他微生物所致的损害无何不同。偶可形成实体结节或质块性损害,即所谓放线菌瘤(actinomycetomas)或放线菌肉芽肿(actinomycotic granulomas)。头痛和局灶性神经病征是最常见症候。大多数 CNS 放线菌感染,估计都是远处原发部位血行播散的,但可由面颈部病变直接波及也是不争的事实。形成窦道不是 CNS 病的特征。少数由放线菌引起的脑膜炎,是发生在基底部的慢性炎症,脑脊液常为淋巴细胞增多,故可能误作结核性脑膜炎。

诊断

正确诊断须适当综合微生物和病理检查资料,在向实验室送窦道引流物、深部穿刺物和活检样本时,须将临床的高度怀疑同时通报。重要的是不要在取样诊断前,就先给予抗菌治疗。需作厌氧培养,放线菌生长缓慢,但目前还没有选择性基质,可以限制伴随微生物丛过度增生。在脓液或组织标本中发现不抗酸的革兰阳性微生物,有菌丝分支,即高度提示放线菌病。硫黄颗粒形态典型,内含革兰阳性细胞,也有助于诊断。但需注意与其他感染时可能出现的类似物鉴别,包括诺卡菌,单孢子菌(*Monosporium*),头孢子菌(*Cephalosporium*),葡萄球菌(葡萄状菌病,botryomycosis)等。根据生长缓慢,触酶阴性(黏性放线菌),在蛋白胨-酵母-葡萄糖肉汤中能由气液色谱法检出乙酸、乳酸和琥珀酸等,放线菌和蛛网菌一般都能与其他革兰阳性厌氧菌作出鉴别。直接荧光抗体结合和免疫荧光试验也可用于鉴别,但临床微生物实验室恐无此条件。

治疗

任何放线菌所致感染,青霉素 G 都是首选治疗药物。由于感染易致复发,故需以大剂量治疗较长时期。深部感染在每日青霉素 G 1000 万 ~ 2000 万单位静脉注射 2 ~ 6 周,继以苯氧青霉素口服,每日 2 ~ 4 支治疗下,大多都能收效。无并发症的面颈部病变,再口服青霉素数周即可;但有并发症的病例以及广泛性肺或腹部病变时,可能须持续治疗 12 ~ 18 个月。尚无证据表明放线菌可因长期治疗而对青霉素产生耐药性。备用一线抗生素还有四环素,红霉素,克林霉素。一代头孢菌素、头孢曲松和亚胺培南治疗也有成功报道。但甲硝唑、氨基糖苷和抗真菌药等,皆对放线菌无效。放线菌体外抗生素药敏试验很难,所得结果也未必与体内抗菌作用相符。

随同放线菌分离到的微生物,是否需以抗生素联合治疗,尚未明确。但由于这些微生物很多都是已知病原体,因此治疗时应予覆盖,也是合理的。这在下腹感染时,尤为重要。有些病例可能需将感染组织切除,特别是有大量坏死组织或瘘管存在,不能排除癌症,或脓肿大非经皮穿刺所能充分引流时。如症状肯定与 IUD 有关,Papanicolaou 涂片已由特异荧光标记抗体证明为放线菌,应取除 IUD。患者可能需用抗生素 2 周。如感染更重,治疗需延长。

预后

现有抗生素已使各型放线菌病的预后大为改善。现在治愈率都很高，畸形和死亡都很少见。

推荐阅读

De Feiter PW, Soeters PB. Gastrointestinal actinomycosis: An unusual presentation with obstructive uropathy: Report of a case and review of the literature. Dis Colon Rectum, 2001, 44: 1521 - 1525.
放线菌病能引起复发性腹膜后感染，报道1例并复习有关文献。

Hamid D, Baldauf JJ, Cuenin C, Ritter J. Treatment strategy for pelvic actinomycosis: Case report and review of the literature. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2000, 89: 197 - 200.
盆腔放线菌病的治疗方法，报道1例并复习有关文献，强调感染与宫内避孕器有关和诊断上的困难。

Mabeza GF, Macfarlane J. Pulmonary actinomycosis. Eur Respir J, 2003, 21: 545 - 551.
有关肺放线菌病3个不同部位的临床表现，放射线征和治疗选项的综述。

(王贤才 译；宁敏磊，杨婷 校)



第338章

诺卡菌病

Richard J. Wallace, Jr.

定义

诺卡菌病(nocardiosis)是诺卡菌属中不同菌种引起的局部或系统性感染,表现为长期皮质激素治疗中病人发生的肺炎,也可能是在外伤后引起局限性皮肤感染和播散性病变并有皮肤和脑脓肿。1889年阿尔弗雷德·诺卡(Alfred Nocard)最先在牛中报道此病,即以其姓氏命名。

流行病学

诺卡菌感染是非上报病,近年来也未就其发生率作过基于群体的大规模研究。一般说来它是罕见病,世界各地都有发生,分布无局限性地域特征。估计贮库即在环境,无人际传播发生。发生肺和中枢神经系统(CNS)诺卡菌病的危险因素是长期大量应用皮质激素;器官移植;实体恶性瘤化疗;晚期人类免疫缺陷病毒(HIV)病等。次常见危险因素有酒精中毒,支气管扩张,肺泡蛋白沉积病(pulmonary alveolar proteinosis),局部介入性损伤(原发性皮肤病)等。

与肺或播散性病变有关的诺卡菌一般是新星诺卡菌(*N. nova*),鼻疽诺卡菌(*N. farcinica*),脓肿诺卡菌(*N. abscessus*),星形诺卡菌复合体(*N. asteroides* complex)等。鼻疽诺卡菌与播散性病变的相关性特高(>50%)。其次是南非诺卡菌(*N. transvalensis*),类巴西诺卡菌(*N. pseudobrasiliensis*),豚鼠-耳炎诺卡菌(*N. otiditis-caviarum*)等。

原发性皮肤病患者通常并无系统性病变基础。感染是贯通伤后发生的,一般是在成人下肢。幼儿则以面部最为常见。原发性皮肤诺卡菌病,80%以上病例是巴西诺卡菌(*N. brasiliensis*)引起的。

偶尔还有其他类型的诺卡菌病见到,如外伤后眼感染(角膜炎等),导管相关感染,心内膜炎,外科创口感染,以及以足有慢性蜂窝织炎或骨髓炎出现的所谓马都拉足(Madura foot)即足菌肿(mycetoma),见于当地人常以赤足行走的欠发达国家。

病原

近年来临床诺卡菌病分类已大为扩充,各菌种确切生物学和临床特征,也正评估中。区分菌种,可能会影响到治疗,因为不同菌种各有自身的药敏特色。举例来说,分离到鼻疽诺卡菌,对三代头孢如头孢曲松即为耐药,而分离到南非诺卡菌,则对阿米卡星耐药。分类学上的主要改变是认为星形诺卡菌正像过去已经了解的,包含好几个种,如新星诺卡菌,鼻疽诺卡菌,南非诺卡菌,脓肿诺卡菌,圣乔治堂诺卡菌(*N. cyriacigeorgici*)等。现在常被称为星形诺卡菌复合体,因为很多实验室还不能作新种鉴定。近来在分类学上的另一改变是发现由巴西诺卡菌所致肺及CNS病变,大多是由毒力强得多的类巴西诺卡菌引起的。

病理生物学

诺卡菌病是在细菌免疫出现系统性缺陷时发生。长期大剂量应用激素,似更易诱发此症。局部免疫缺陷时亦可发生,如肺的支气管扩张和皮肤局部损伤。免疫反应是化脓,局部集结急性炎症细胞,可能形成微观或宏观脓肿。尚未从诺卡菌发现特异性毒力因子和毒素。

临床表现

肺诺卡菌病以亚急性肺炎的一般症候出现。发热几皆难免，伴有咳嗽和脓痰，即使是皮质激素及其他免疫抑制剂治疗期间。次常见症候如胸水，咯血，有皮肤和脑脓肿症候的病人，胸片亦有改变。以上表现皆非特异性，很多其他真菌和细菌病原体，也能引起类似改变。

CNS 诺卡菌病常以脑脓肿的典型症候出现，少数表现为脑膜炎。发热、头痛、意识混浊、癫痫大发作等都极常见。有些病人没有症状，而由 CT 或磁共振成像（MRI）发现单个或多发性脑脓肿（图 338-1）。约 1/3 CNS 病患者只以脑脓肿出现，约 1/3 病例脑脓肿与肺炎偕发，还有约 1/3 病例是在肺病治疗 3 个月后，又发现脑脓肿。免疫抑制者同时发生肺、脑损害，鉴别诊断上须包括播散性曲霉病（disseminated aspergillosis）和弓形虫病（toxoplasmosis）。

原发性皮肤病表现为局部外伤后的化脓性损害或溃疡。局部淋巴结可能增大，特别是幼儿的面部损害时。上行性近端线样淋巴管病（即淋巴皮肤病或类孢子丝菌病〈sporotrichoid disease〉）也较常见。但原发性皮肤感染很少发生播散。鉴别诊断主要是猫抓病，土拉热（即溃疡淋巴腺热症），分枝杆菌病原体如海分枝杆菌（*Mycobacterium marinum*）及孢子丝菌病（sporotrichosis）。



图 338-1 诺卡菌感染时多发性镓增强性脑损害。

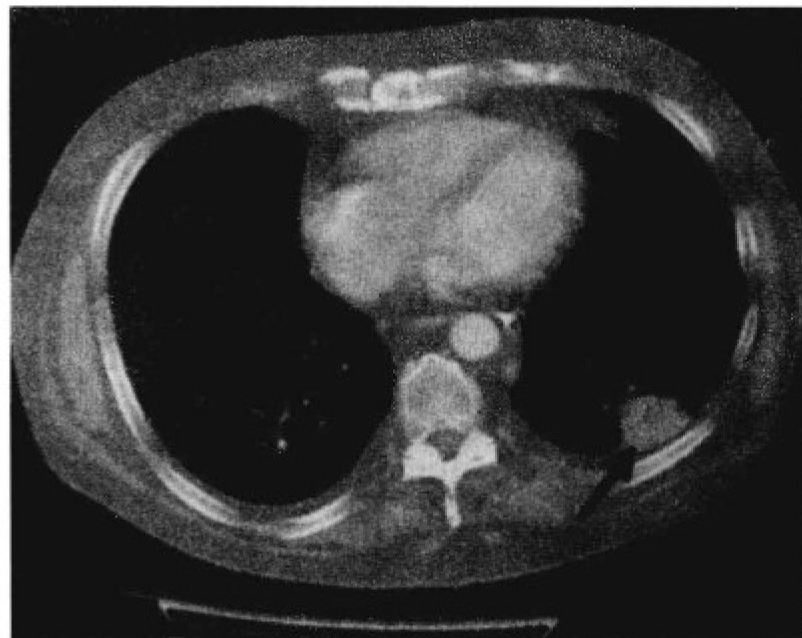


图 338-2 胸部 CT 显示诺卡菌感染所致肺外周结节性损害（箭头）。

诊断

诊断诺卡菌病，需对本病有高度警惕，注意有一定特征的肺 X 线征，并对痰或支气管肺泡冲洗液作革兰染色定性检查。长期应用皮质激素病人如有亚急性坏死性肺炎和脓痰，显然是高危病例。诺卡菌病几可出现任何肺放射线征，典型改变则是一个或一个以上圆形肿块，迅速增大（图 338-2）。中心大多成腔，出现液化坏死，常有液气水平。通常是根据呼吸道脓性样本中发现串珠样分支的革兰阳性杆菌聚集，别无其他细菌出现而作出印象诊断的。革兰染色的主要鉴别诊断是放线菌病（actinomycosis），但其病原菌不在痰中，如从临床标本中检出，也都伴有其他厌氧菌或放线杆菌（*Actinobacillus*），二者的临床背景也是不同的。

诊断诺卡菌病，有时须作支气管镜检查或细针抽吸（fine-needle aspirate）。诺卡菌在常规血琼脂上生长迅速，3 ~ 5 日即可长成绒毛状白色小菌落。由于大多数革兰阴性细菌如假单胞菌（*Pseudomonas*）都能抑制诺卡菌生长，因此需以立体显微镜（stereoscopic microscope）仔细检查，微生物实验室人员还须对临床疑为诺卡菌病送检者标本保持警觉。检查临床标本中的诺卡菌，目前尚无血清学或分子测试器材投放市场。血培养很少阳性，但皮肤或脑脓肿取样革兰染色和培养可能作出诊断。

诺卡菌属常引起多发性脑脓肿。孤立性 CNS 疾病需脑组织活检进行革兰染色和培养。如患者经呼

吸道分泌物或皮肤脓肿确诊为诺卡菌属感染,则可先假定诊断。

对于原发性皮肤病,临床怀疑同时脓液的革兰染色和培养可证实诊断。

药敏试验

临床分离到的诺卡菌株,一般都需作药敏试验,因为诺卡菌种类很多,药敏情况各不相同。正确鉴定细菌,都需很长时间。美国实验室规范全国委员会(NCCLS)2000年为诺卡菌药敏试验公布了第一份工作准则。总体说来,对所有品种诺卡菌最有效的药物是磺胺药,阿米卡星,亚胺培南,头孢曲松,利奈唑胺(linezolid)等。

治疗

自1940年代以来,磺胺药就是诺卡菌病的首选治疗药物,对各种诺卡菌都有效,用于局限性皮肤诺卡菌病和肺病,收效皆佳。最常用的是甲氧苄啶/磺胺甲恶唑(TMP/SMZ),成人量为160/800 mg(倍增片1片)口服每日3次。

无对照临床研究证明:单以磺胺药治疗的播散性诺卡菌病和CNS诺卡菌感染,病人存活率<50%。故应在治疗早期添加一种以上药物。病情严重时,成人最常用的疗法是阿米卡星[10 mg/(kg·d)分次]、头孢曲松(2 g每日2次)和TMP/SMZ(剂量见上)。备用药是亚胺培南(500 mg 6小时1次)和利奈唑胺(600 mg每日2次)。待药敏回报,必要时可再对联合用药酌为调整,一般持续至临床和放射线征皆有明显改善(通常需经4~6周),此后再单以磺胺药(组合)继续治疗。原发性皮肤病一般治疗6~12周,肺病6月,CNS病12月。由于病例稀少,这些疗法都未作过治疗试验,但已发表的报告和病例分析是支持这些疗法的。

诺卡菌皮肤和大型脑脓肿,常需手术引流。胸水和脓胸须插胸管引流。但脑的小脓肿仅以药物治疗一般即可。

预后

听容未治,肺诺卡菌病患者都难免死亡。长期应用磺胺药治疗的存活率,是1940年代后期初见报道的。无并发症肺炎病人经此治疗,存活率接近90%。死亡大多是由于诊断疏漏或病情危重已不可逆。诺卡菌性脑脓肿和脑膜炎,单以磺胺药治疗时死亡率在50%以上,但自联合疗法推出以来,已大为改善。非CNS的播散性病变单以磺胺药治疗,死亡率亦高,联合治疗即大有好转。原发性皮肤病可能是自限性疾病,罕有死亡。

今后展望

近期内可望见到的主要进展是发现更多有致病作用的诺卡菌种,常规药敏试验应用更多。利奈唑胺是唯一对诺卡菌所有种株都有效的药物,今后在复杂病例中将更多选用,或在药敏试验回报前先为选用。

推荐阅读

Fergie JE, Purcell K. Nocardiosis in South Texas children. Pediatr Infect Dis J, 2001, 20: 711 - 714.

儿童巴西诺卡菌病临床表现和治疗的精彩综述。

Pintado V, Gomez-Mampaso E, Fortun J, et al. Infection with Nocardia species: Clinical spectrum of disease and species distribution in Madrid, Spain 1978 - 2001. Infection, 2002, 30: 338 - 340.

报道西班牙马德里儿童诺卡菌感染的临床疾病谱和菌种分析,磺胺药治疗一般都有效。

Torres HA, Reddy BT, Raad II, et al. Nocardiosis in cancer patients. Medicine (Baltimore), 2002, 81: 388 - 397.

分析癌症病人中的诺卡菌病,强调及时诊断的重要性,以及合并巨细胞病毒感染时的不利影响。

(王贤才 译;宁敏磊,杨婷 校)

第 339 章

布鲁菌病

Robert A. Salata

定义

布鲁菌属(genus *Brucella*)细菌所致疾病变幻无常,感染由动物向人类传播,是由于职业性接触,或因食用污染的乳制品。虽已致力于建立有效控制措施,但在很多国家布鲁菌病(brucellosis)仍为一重要卫生和经济问题。

病原

布鲁菌是生长很慢的革兰阴性需氧小球杆菌,不活动,无荚膜,也不生成芽孢。现知流产布鲁菌(牛布鲁菌)(*Brucella abortus*)、猪布鲁菌(*B. suis*)、马耳他布鲁菌(*B. melitensis*)和犬布鲁菌(*B. canis*)都能感染人类,可由生化、代谢、免疫等情况分型。以上 4 种布鲁菌,毒力各不相同。流产布鲁菌的贮存宿主是牛,一般是引起轻至中度散发性疾病,很少发生化脓性及病废性并发症。猪布鲁菌感染一般是与猪接触所致,常引起破坏性、化脓性损害,病程可迁延甚久。马耳他布鲁菌的贮存宿主是绵羊和山羊,可致严重急性病的病废性并发症。犬布鲁菌感染源出于狗,病起隐匿而多复发,慢性经过与流产布鲁菌感染时无异。

流行病学

每年从 100 个国家上报到世界卫生组织(WHO)的布鲁菌病在 50 万例以上。马耳他布鲁菌感染主要分布在地中海区(特别是西班牙和希腊)、拉丁美洲、阿拉伯湾和印度次大陆,所致病例最多。流产布鲁菌感染分布遍及世界,但欧洲几个国家以及日本、以色列等已消灭此症。猪布鲁菌主要见于美国中西部、南美和东南亚,而犬布鲁菌感染最常见于北美和南美、日本、中欧等地。对人体布鲁菌的鉴定,能为感染可能来源提供线索。

布鲁菌病在动物中是持续终生的慢性感染。随着动物感染的有效控制,美国人类感染的发生亦已急剧下降,1947 年为 6000 例以上,而 1980 年以来每年已不到 200 例。上报病例数最多的是得克萨斯、加利福尼亚、弗吉尼亚和佛罗里达等州。北美布鲁菌病主要发生在春、夏两季,男子居多,一般皆为职业性接触所致。

美国布鲁菌感染,以高危群体最为常见,包括屠宰场工人、农民、牛奶房男工、兽医、疫区旅游者和处置此菌的实验室人员等。报道的病例中,半数以上发生在肉类加工业,特别是屠宰作业区,感染可由皮肤破损处和结膜进入,可能是通过气溶胶颗粒,少数是由于误食受染组织。兽医中的流产布鲁菌感染,很多是为牛免疫的 19 株疫苗所致。因吃山羊乳酪而受染的马耳他布鲁菌,已从去墨西哥旅游和该地来美移民中发现。在国外感染布鲁菌病的患者,可能到回美后才有症状发生。感染 HIV 对细胞内病原体虽有不利影响,但感染和未感染 HIV 者的布鲁菌病临床表现还是相似的。

儿童布鲁菌病在世界各地上报的病例中,都只占 3% ~10%,流行区较多,可达 20% ~25%,常为轻型自限性病变。感染最常见于学龄儿童和家族性流行。尚无可靠证据显示布鲁菌感染与人类流产有何关系。

发病机制和免疫

布鲁菌进入人类皮肤、结膜、咽或肺后,先在黏膜

下层激起多形核中性粒细胞反应。中性粒细菌和组织巨噬细胞吞噬细胞后,即蔓延至局部淋巴结。如淋巴结内宿主防御机制被突破,即可发生菌血症。从感染到发生菌血症,潜伏期一般1.5~3周。菌血症时,中性粒细胞仍对游离布鲁菌进行吞噬,细菌主要进入脾、肝和骨髓等处,形成肉芽肿(granulomas)。

如接种菌量甚大,又未获治疗,可能形成大肉芽肿和化脓性改变,成为持续性菌血症的来源,而向多处脏器蔓延。布鲁菌的主要毒力因子似为细胞壁脂多糖(lipopolysaccharide)。

毒力和减毒布鲁菌,都能为经正常人类血清调理后的中性粒细胞迅速吞噬。布鲁菌的整个细菌和浸液都能抑制中性粒细胞氧化爆发性活动及脱颗粒。流产布鲁菌被吞噬后,可在细胞内就歼,马耳他布鲁菌则非如此,不同菌种间发病机制上的差异,可能与此有关。布鲁菌的主要胞壁抗原和毒力因子是SLPS,含抗原A和M,也是促使抗体生成的主要抗原。

体液因子在宿主对布鲁菌的防御功能中,可能有重要作用。即使没有特异性凝集抗体,正常人类血清对布鲁菌也有杀菌作用。流产布鲁菌对血清的溶菌作用,比马耳他布鲁菌更为敏感。细菌在细胞里的位置,可能帮助细菌避开血清的杀菌作用。特异性血清凝集抗体有调理作用,但与保护性免疫的发生无相关性。

单核吞噬细胞与细胞免疫在布鲁菌病中的作用已被肯定。动物对布鲁菌感染的保护功能,与过去单核细胞增多李斯特菌(*Listeria monocytogenes*)及结核杆菌感染有关,二者都能激发细胞免疫机制。以布鲁菌蛋白进行皮试,可使受染者显示典型迟发型超敏反应。体外试验巨噬细胞经Th Ⅰ型细胞因子(如干扰素-γ及肿瘤坏死因子)激活,能杀死布鲁菌。

临床表现

临床上人类布鲁菌病可分为亚临床型、急性或亚急性、局限型及并发症、复发性感染和慢性病等类(表339-1)。

亚临床性病变

只能由血清学检查发现的无症状性及临床未能发现的人类布鲁菌病,常见于高危人员,如屠宰场工人、农民、兽医等。半数以上屠宰工人和多达33%的兽医,血清抗布鲁菌抗体效价增高,但无已知临床感染史。疫区儿童亦常有亚临床性病变。

急性、亚急性病变

经过数周至数月潜伏期后,急性布鲁菌病即可以轻型短暂病变(流产布鲁菌及犬布鲁菌)或暴发性中毒性病变及多种并发症(马耳他布鲁菌)出现。约50%病例突发起病,历时数日,其余病起隐匿,历时多周。布鲁菌病表现不一,且非特异性。90%以上病人诉违和、发冷、出汗、疲惫、无力。50%以上病例有关节痛、咳嗽、睾丸痛、尿痛、眼痛或视力模糊。局限性体征甚少。发热常在39.4℃(103℉)以上,约见于95%病例。波动性或间歇性热型实不常见,但可有相对性脉搏-体温缺失。脾大约见于10%~15%,淋巴

表339-1

人类布鲁菌病的分类

	诊断前有症状时间	主要症候	诊断	说明
亚临床性		无症状	血清学阳性(效价低),培养阴性	见于屠宰工人、农民和兽医
急性、亚急性	2~3月和3月~1年	违和、发冷、出汗、疲惫、头痛、纳差、关节痛、发热、脾大、淋巴结病、肝大	血清学阳性,血培养和骨髓培养阳性	表现轻微、自限性(流产布鲁菌),或为暴发性而有严重并发症(马耳他布鲁菌)
局限性	见于急性或慢性未治病变	视受累脏器而定	血清学阳性,特定组织培养阳性	骨和关节、生殖泌尿系及肝脾受累者最常见
复发性	初发2~3月后	与急性时同,但发热、疲惫、软弱、发冷、出汗等可更重	血清学阳性,培养阳性	复发与复感的鉴别极困难
慢性	1年以上	非特异性,而以神经精神症状及低烧最为常见	血清学低度或阴性,培养阴性	分类争议最多,可伴有局限性病变

结病 14%（腋、颈和锁上等处最多，与感染由手上创口还是口咽部进入有关）；肝肿大较少。急性、亚急性病变时的其他实验室改变还可见到轻度贫血、淋巴或中性粒细胞缺乏（菌血症时尤甚）、淋巴细胞增多、血小板减少和全血细胞减少（罕见）。正确诊断、立即治疗，感染者大多皆能完全康复，不会留下后遗症。

局限性病变及并发症

布鲁菌几乎可以局限于任何脏器，最常见的是骨、关节、中枢神经系统（CNS）、心、肺、脾、睾丸、肝、胆囊、肾、前列腺和皮肤等处。局限性并发症常见于较慢病程，但马耳他及猪布鲁菌所致急性病时，亦可有并发症。美国局限型病变多与猪布鲁菌有关。

复发性感染

约 10% 布鲁菌病在抗菌治疗后复发。之所以如此，可能是由于细菌匿居细胞内，得免于某些抗生素和宿主防御机制的作用。复发最常见于初发感染后数月内，但看似治疗成功而于 2 年后又告复发者亦尝有之。在继续保持接触的高危人员中，感染复发与再次感染（复感）（reinfection）甚难区分。近期研究发现：复发与抗菌治疗不当或不足有关，症状初现时血清培养阳性，并以急性起病。

慢性病

历时 1 年以上的病变，即称慢性布鲁菌病。被列入慢性的病例，大多实为初发时治疗不当所致持续性病变，或以骨、肝、脾内局限性病变存在。诊断为慢性布鲁菌病的患者中，约 20% 有持续性疲困、不适和精神抑郁，很多方面都与慢性疲劳综合征相似。一般皆不伴有急性感染时的临床、微生物学及血清学表现。

诊断

很多更常见疾病，都与布鲁菌病的临床表现相似。确诊布鲁菌病的最可靠依据是由正常无菌体液或组织中培养阳性。利用特殊基质，能提高细菌分离率。但培养布鲁菌，对实验室工作人员不无危险。因此多数病例皆由血清学检查作出诊断。

急性布鲁菌病时，血培养阳性约见于 10% ~ 30% 病例（马耳他布鲁菌时可达 85%）。随着病程的延长，血培养阳性率亦渐减低。马耳他布鲁菌感染时，骨髓培养阳性率高于血培养。在放射检测及隔离系统中进行的血培养，可能不到 10 日即可获致阳性结果。局限性布鲁菌病（如淋巴结、脾、肝或骨系统）时，脓性物质或组织培养常有布鲁菌生长。脑膜炎病人中，脑脊液培养 45% 病例阳性。酶联免疫吸附法（ELISA）能从脑脊液中检出布鲁菌抗体。

多数病人的布鲁菌感染都能产生明显血清学反应。最常用的是常规试管凝集（STA）试验，测定流产布鲁菌抗原，增长 4 倍以上，效价达 10:160 以上，即有意义。疑似病例是指一次或系列测试凝集效价阳性（≥10:160），并有符合布鲁菌病的症状。发病 3 周，97% 以上病例皆有感染的血清学证据。此试验一般是检测流产布鲁菌、猪布鲁菌和马耳他布鲁菌抗体，但不包括犬布鲁菌。犬布鲁菌感染须由犬或绵羊布鲁菌（*B. ovis*）抗原血清学试验证实。虽经充分抗生素治疗，STA 效价约 5% ~7% 病例仍可持续 2 年。由于 STA 效价可能持续增高，因此不能用于感染复发与曾患布鲁菌感染者的其他热病的鉴别。亚临床感染者可有明显 STA 效价。慢性局限性布鲁菌病时，可因前区现象（prozone phenomenon）而使 STA 效价缺失或低度。前区效应似与免疫球蛋白 G（IgG）及免疫球蛋白 A（IgA）封闭抗体的存在有关，可由稀释法清除（至少须达 10:1280）。免疫交叉反应所致假阳性 STA 效价，与布鲁菌皮试、霍乱疫苗接种以及霍乱弧菌、土拉菌、小肠结肠炎耶尔森菌感染等情况有关。

免疫球蛋白 M（IgM）是布鲁菌感染后最初数周产生的主要凝集抗体。此后 IgG 亦渐增加。STA 试验是检测 IgM 和 IgG。及时给予适当治疗后 6 ~ 12 月，IgG 抗体水平一般即不复测得。治疗后，布鲁菌感染持续存在的病例，IgG 凝集素常仍保持增高。如无 STA 效价增高，一次测得的 2-ME 布鲁菌凝集效价增高（ >10:160），提示现有或近期感染。有些更新的抗体试验，包括 ELISA 和放射免疫测定等，都比 STA 更为敏感，故采用日见增多。以随机或选择性引导物利用聚合酶链反应诊断布鲁菌病，初步研究证明前景极佳，但尚需进一步评估，而目前能有此技术条件为数还有限。

治疗

布鲁菌感染的抗生素治疗，面临很多复杂问题，

表 339-2

布鲁菌病的治疗

	治疗	说明
急性		
无心内膜炎及CNS受累	多西环素(200 mg/d)+利福平(600~900 mg/d)共6周	WHO推荐的首选药物疗法
		应用甚广,复发率低,肌注法应用链霉素可能困难
	或	
	四环素(2 g/d)6周+链霉素(1 g/d)或庆大霉素3周。备用药:氯霉素,氟喹诺酮,TMP/SMZ,亚胺培南	仍以联合疗法为优
儿童	TMP/SMZ	
CNS	第三代头孢菌素+利福平	
局限性	脓肿手术引流+抗菌治疗≥6周	
布鲁菌性心内膜炎	杀菌剂;可能须做早期瓣膜置换	可能破坏主动脉瓣,发生大型动脉栓塞

CNS=中枢神经系统;WHO=世界卫生组织;TMP/SMZ=甲氧苄啶/磺胺异噁唑。

包括所用抗生素须能进入细胞内,疗程要长以防复发,治疗CNS感染和心内膜炎时须用杀菌性抗生素,而对不同抗菌治疗方案,尚未见到随机、双盲、对照研究进行比较。哪种抗生素疗法显然居优,争议仍大。目前建议疗法见表339-2。

预后

布鲁菌病在发病1月内给予适当治疗,应能治愈。急性布鲁菌病时,患者至感疲惫、无力,常难以坚持工作,为时约2月。多数患者可于初次感染后获得对复感的免疫性。经过早期抗菌治疗,很少发生慢性布鲁菌病及局限性病变和并发症。死于布鲁菌病者,84%皆为心内膜炎,受累的主动脉瓣,此前已有异常改变存在;还常伴有重度充血性心力衰竭。

预防

人类布鲁菌病的控制,与家畜预防措施及杜绝未经灭菌的乳类和乳制品直接相关。屠宰场的重要预防措施是注意创口包扎,配备防护眼镜和服装,禁吃生肉,高危区应选用既往曾受染(免疫)者。

推荐阅读

KoJ,Splitter GA. Molecular host-pathogen interaction in brucellosis:Curent understanding and future approaches to vaccine development for mice and human. Clin Microbiol Rev,2003,16(1):65-78.

布鲁菌病时宿主与病原体相互作用的分子机制和今后疫苗开发的研制方向。

Solera J,Lozano E,Martinez-Alfaro,et al. Brucellar spondylitis:Review of 35 cases and literature survey. Clin Infect Dis,1999,29:1440-1449.

布鲁菌性脊柱炎报道35例并复习有关文献,强调与布鲁菌病有关的脊柱炎,发病率高,但长期预后甚佳。

Solera J,Martinez-Alfaro E,Espinosa E. Recognition and optimal treatment of brucellosis. Drugs,1997,53:245-256.

全面分析当前人类布鲁菌病治疗选项,强调需长期联合抗生素治疗,必要时还需佐以手术。

Young EJ:An overview of humna brucellosis. Clin Infect Dis,1995,21:283-189.

有关人类布鲁菌病的全面综述,包括流行病学,临床表现,诊断和治疗方法等内容。

(王贤才,郭累甫 译;曾汉英,余益吾,杨婷 校)

第 340 章
巴尔通体病

Criag Hoesley
David A. Relman

巴尔通体属(genus *Bartonella*)至少有 19 个种和亚种,但与人类疾病有关的只有以下 9 个种和亚种:亨氏巴尔通体(*B. henselae*)、五日热巴尔通体(*B. quintana*)、杆状巴尔通体(*B. bacilliformis*),伊丽莎白巴尔通体(*B. elizabethae*),克氏巴尔通体(*B. clarridgeiae*),文氏巴尔通体贝氏亚种(*B. vinsonii* subsp *berkhoffii*),文氏巴尔通体阿若贲亚种(*B. v.* subsp. *arupensis*),华绍恩巴尔通体(*B. washoensis*),格氏巴尔通体(*B. grahamii*)等。近年来,已被确定的巴尔通体分类单元正在增多,特别是在动物方面,此属成员已扩充到罗卡利马体属(*Rochalimaea*)和格兰汉体属(*Grahamella*),都被认为是新发现的人体病原体。

巴尔通体感染所致疾病有以下 3 大类:(1)血管增生性病变;(2)血管内皮病及原发性菌血症;(3)肉芽肿性病变。血管增生性病变如亨氏巴尔通体或五日热巴尔通体所致杆菌性血管瘤病(bacillary angiomatosis)和紫癜(peliosis);以及作为慢性杆状巴尔通体感染症候的秘鲁疣(verruga peruana)。各型巴尔通体病都能发生菌血症,但对以菌血症为突出症候的血管内区间各种病变,仍以分别考虑为宜,即战壕热(五日热巴尔通体所致)、感染性心内膜炎(病原如亨氏巴尔通体,伊丽莎白巴尔通体,文氏巴尔通体贝氏亚种)和奥罗亚热①(杆状巴尔通体所致)。亨氏巴尔通体亦可致肉芽肿性病变,即猫抓病,主要累及淋巴结但有时亦可致系统性并发症。克氏巴尔通体与少数人猫抓病有关。曾在 1 例视神经网膜炎(neuroretinitis)病人的房水中检出格氏巴尔通体 DNA。

宿主免疫系统活力状态是决定巴尔通体感染时以何表现形式出现的重要因素。如亨氏巴尔通体对免疫功能障碍宿主一般是引起杆菌性血管瘤病,免疫功能正常宿主则为猫抓病。巴尔通体种、株间的遗传差异,可能也与致病性及宿主回应有关。如五日热巴尔通体和亨氏巴尔通体在引起杆菌性血管瘤病的作用上是相同的,但五日热巴尔通体更多引起皮下及骨损害,而亨氏巴尔通体则只与肝、脾和淋巴结病有关。

病原

血管增生性病变

杆菌性血管瘤病(上皮样血管瘤病)是 1983 年从一位感染人乳头免疫缺陷病毒(HIV)患者首先报道的,但对此病受累组织中可见而未能培育的杆菌,则是 1990 年才以分子学方法作出鉴定。真是可遇而不可求的奇缘,该菌培养也在这年获得成功,旋即命名为亨氏罗卡利马体(*Rochalimaea henselae*)。以后鉴于此菌与五日热巴尔通体及杆状巴尔通体的进化关系,1993 年又重新分类归入巴尔通体属(图 340-1)。亨氏巴尔通体和五日热巴尔通体,都已从杆菌性血管瘤病受累组织及另一病变形式杆状性紫癜症(bacillary peliosis)中直接培养到。亨氏巴尔通体引起的是与猫接触有关的杆菌性血管瘤 - 紫癜病,而五日热巴尔通体感染则见于长虱的低收入流浪者。亨氏巴尔通体的某些基因型似更易引起肝脾病变。

经典型巴尔通体病(杆状巴尔通体感染;Carrión 病)是昆虫传播的疾病,特征是临床可以明显分为两期:奥罗亚热和秘鲁疣,后者的特征是有类似杆菌性血管瘤病的血管增生性损害。两期的联系是 1895 年 Damiel Carrión 确定的,这位秘鲁的医学生把疣损害中

①Oroya fever,奥罗亚是玻利维亚的地名(南纬 19.16° 西经 65.35°)。

——译者

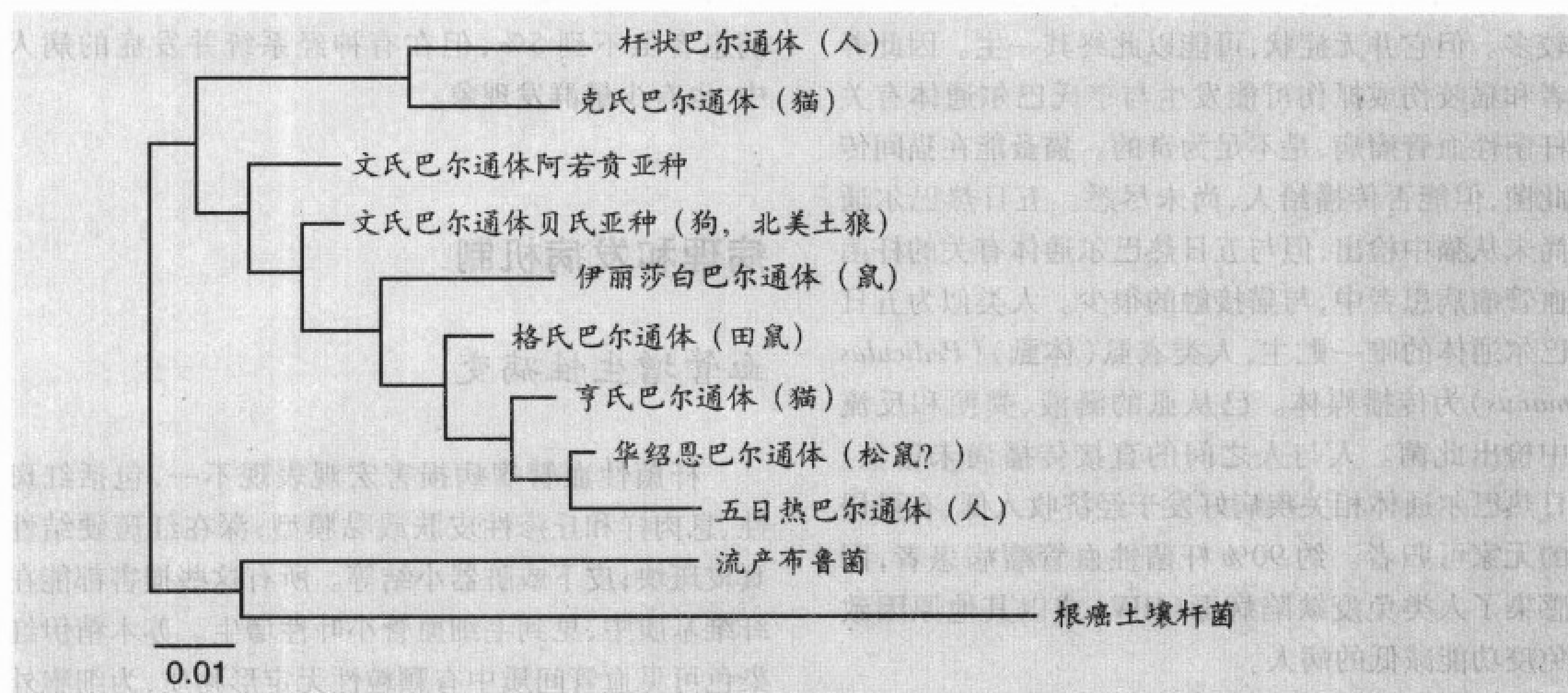


图340-1 包括对人类致病的巴尔通体在内的某些α-蛋白菌，由核糖体RNA小亚单位顺序分析反映的种系进化关系。它们中间，很多是内共生关系，进化可能与昆虫或植物密切相关。各种巴尔通体的主要贮主，已知的均见名后括号中。标度=0.01核苷酸取代。

物质自行接种39天后，发生溶血性贫血（奥罗亚热）。1909年，Barton把病原体命名为杆状巴尔通体。

菌血症类疾病

战壕热（trench fever）是一次世界大战期间报道的一个特异性临床病种，当时患此症的军人在百万以上。战壕热又称五日热、胫骨热、小腿热、His-Werner病，主要是在战时流行情况下发现的。最初认为病原是某种立克次体，但1961年从受染虱和人血中分离到病原微生物，归类为罗卡利马体属（genus *Rochalimaea*），即五日热罗卡利马体（*R. quintana*）。1964年把从战壕热病人分离到的五日热罗卡利马体接种给人类志愿者，实验性诱发战壕热，从而满足了Koch的病原学要求。1993年重新命名为五日热巴尔通体。亨氏巴尔通体，伊丽莎白巴尔通体，文氏巴尔通体贝氏亚种等，都与人类心内膜炎有关。近来从一位有发热和菌血症的养牛工人鉴定到文氏巴尔通体阿若贲亚种；现在还不清楚它的贮主在何处。

肉芽肿性病变

1983年从猫抓病组织中，首先发现革兰弱阴性、强嗜银性多形小杆菌，以后从少数病人的这样组织中，培养到这种细菌：猫军所菌（猫阿菲波菌）[①]，并被认为是病原菌，但未能证实。而从1992年起，越来越多的资料提示亨氏巴尔通体在绝大多数病例中的病原作用。符合猫抓病传统诊断条件（见后文）的人，84%～88%血清中作用于亨氏巴尔通体的IgG抗体效价增高；无症状养猫者中，约20%增高；一般群体是4%～6%。而且还能以聚合酶链反应（PCR）和原位免疫组化法（in situ immunohistochemistry），从这些病人的组织中检出亨氏巴尔通体DNA与抗体。从猫抓病患者血液和组织中，也已培养到亨氏巴尔通体。但是它仍然没有满足Koch的病原菌确定原则。还有少数病例据信是巴尔通体引起的。

流行病学

血管增生性病变

猫和猫科动物是世界上很多地区亨氏巴尔通体的贮存宿主。有一项研究指出：41%的猫有其所致菌

①*Afipia felis*，此菌是美国全军病理研究所（Armed Forces Institute of Pathology）分离到的，取其4个首位字母合成菌属名。
——译者

血症。1岁以下、自由生活、血清阳性的猫,菌血症发生较多。但它并无症状,可能以此终其一生。因此养猫者和猫咬伤或抓伤可能发生与亨氏巴尔通体有关的杆菌性血管瘤病,是不足为奇的。猫蚤能在猫间传播此菌,但能否传播给人,尚未尽悉。五日热巴尔通体尚未从猫中检出,但与五日热巴尔通体有关的杆菌性血管瘤病患者中,与猫接触的很少。人类似为五日热巴尔通体的唯一贮主,人类衣虱(体虱)(*Pediculus humanus*)为传播媒体。已从虱的涎液、粪便和反流物中检出此菌。人与人之间的直接传播尚未证实。五日热巴尔通体相关疾病好发于经济收入低、有虱侵染的无家可归者。约90%杆菌性血管瘤病患者,同时感染了人类免疫缺陷病毒(HIV)或以其他原因致使免疫功能减低的病人。

杆状巴尔通体感染只限于其主要传媒疣肿白蛉(*Phlebotomus verrucarum*)的栖息地。这种白蛉在海拔2500~9000英尺的安第斯山区的红河流域滋生和传播感染。人类是此菌唯一已知宿主。感染恢复后,轻度菌血症还可持续数月至数年,在流行区,约5%~10%外观健康者也能检出杆状巴尔通体。这些带菌者是流行病学上的最大威胁。

菌血症性病变

战壕热和五日热巴尔通体,分布遍及世界,在地方流行区如东欧、俄罗斯、墨西哥等地亦有散发病例。流行则是第一、二次世界大战期间在欧洲报道的。1990年代,第一次在美国和西欧城市中发现暂时性地域性聚集。有一项研究指出:在西雅图旧城区医院中,20%五日热巴尔通体抗体效价增高。据法国的另一项研究,到医院急症科求助的流浪者中,30%血清五日热巴尔通体阳性,14%有菌血症。

所有感染性心内膜炎中,巴尔通体属约占3%,免疫功能正常和减低宿主中“培养阴性”心内膜炎,也有相当部分源出于此。儿童原因不明性发热中,约5%是亨氏巴尔通体所致。

肉芽肿性疾病

美国每年猫抓病约有22 000例。发病率最高的是5~14岁儿童和美国南部地区,那里猫蚤最多,猫亨氏巴尔通体感染也最常见,一般发生在夏、秋季节。约75%病人有猫抓或咬伤历史。家庭性集中的猫抓病患者虽不到5%,但在有神经系统并发症的病人中,也有少量群发现象。

病理和发病机制

血管增生性病变

杆菌性血管瘤病损害宏观表现不一,包括红斑性、息肉样和丘疹性皮肤或黏膜型;深在红斑硬结性真皮斑块;皮下或脏器小结等。所有这些损害都能在纤维基质中,见到毛细血管小叶性增生。苏木精伊红染色可见血管间质中有颗粒性无定形物质,为细胞外细菌簇集处,可由Warthin-Starry银染或电镜窥悉。杆菌性紫癜是杆菌性血管瘤病的组织学变异型,特征是有含血囊腔、纤维黏液性基质和炎症细胞,几皆伴有亨氏巴尔通体,最常见于肝、脾。杆菌性血管瘤病的发生,与细菌的早期血源性全身播散有关。巴尔通体能迅速附着并进入红细胞,它能在血管内区间持续存在,提示当有回避调理化(opsonization)和宿主吞噬细胞作用的机制。

杆状巴尔通体经白蛉接种后,进入红细胞和内皮细胞,度过急性溶血性贫血的未治病例,大多会继续发生秘鲁疣的慢性皮肤损害。这些血管瘤性小结,是由有淋巴细胞和巨噬细胞浸润的小血管增生构成的。内脏、骨和中枢神经系统也能发生疣损害。

菌血症性病变

战壕热的病理和发生机制仍未尽悉。但与杆菌性血管瘤病时的血管增生不同,战壕热病人皮肤损害活检为血管周围淋巴细胞浸润,血管内皮细胞未见细菌,但从无家可归者(不一定有临床症状)末梢血片中,已从红细胞内发现五日热巴尔通体。巴尔通体心内膜炎一般发生在已有瓣膜病(主动脉瓣最常见)的病人,也使瓣膜破坏更甚。电镜可见瓣膜组织中,细菌簇集于细胞内外。奥罗亚热时,细菌进居红细胞,使红细胞脆性增加,网状内皮系统吞噬作用增强。严重病例循环中红细胞有细菌进居者可达90%,末梢血涂片可见正常色素性大细胞征,多染性(polychromasia)、Howell-Jolly小体、Cabot环及有核红细胞等亦

甚瞩目。但 Coombs 试验及其他检测红细胞凝集素和溶血素的试验常为阴性。网状内皮系统细胞内细菌,可能是噬红(细胞)作用(erythrophagocytosis)所致。淋巴组织常有反应性增生。

肉芽肿性病变

猫抓病时的淋巴结组织学改变,历时数月。滤泡增生和肥大、窦中组织细胞增多和 B 细胞增生后,继以肉芽肿形成,以后中性料细胞浸润,出现中心或星状坏死,四周组织细胞排列如栅栏。微观脓肿常见。本病早期以 Warthin-Starry 银浸渗染色,最易见到杆菌。

临床表现

血管增生性病变

杆菌性血管瘤病最常伴有具压痛的皮肤或皮下损害。黏膜损害亦常见。杆菌性血管瘤损害可能与 Kaposi 肉瘤无异。损害单个或多发不一,为红色、紫色或肉色圆顶形丘疹、结节斑块或息肉样肿瘤。以后损害可能溃烂成痂,或为项圈样鳞屑区。皮下损害有时侵害下方骨质。还有为数不详的病例,发生内脏杆菌性血管瘤病-紫癜症,有时是在无皮肤损害时发生的。脏器受累可无症状,也可像播散性皮肤病样,伴有发热、发冷、不适、纳差等。皮肤外病变似以肝、脾和内淋巴结等处最为常见。门脉周围淋巴结的外源性压迫,可致胆道梗阻。其他可能发生杆菌性血管瘤病的部位还有骨髓、肺和脑。在特异性 HIV 治疗更为强劲的今天,杆菌性血管瘤病和紫癜症一般已在减少。

未治病人的急性杆状巴尔通体感染消失后,经过数周至数月潜伏期,出现秘鲁疣,表现为 1~2 cm 大小的血管瘤性结节,分批发生,一般历时 1~2 月,位于裸露皮肤,但亦可见于黏膜和内脏。损害一般无压痛,形态不一,有时为溃疡或继以感染的脓疱。未治病人疣损害可持续数月至数年。

菌血症性病变

战壕热潜伏期 4~35 天。人类志愿者实验平均 22 日。临床表现不一,有时为历时 4~5 日的热病,有些则为热程更长的更重病变。较重病例的典型症候是发热 3~5 次,每次持续约 5 日(故名五日热),但持续发热 2~6 周者亦有记载。除发冷发热外,战壕热症状还有违和、纳差、盗汗、头痛(眶后痛)和颈、背、下肢骨痛,胫骨尤甚(故又名“胫骨热”)。结膜充血、肝脾大、轻至中度白细胞增多,多数病人躯干都可见到红斑丘疹性损害。症状和体征皆以发热初期最重。以后发作时较轻,但持续性重度骨痛除外。不规则缓解后期又告复发者有之。初次感染数周内即有五日热巴尔通体特异抗体出现。但保护作用则未尽善,因为发病 3~6 个月仍可复感。

巴尔通体心内膜炎的临床表现,与比较典型的感染性心内膜炎相似。据 22 例回顾性分析,发热大多在 38℃以上,栓塞症候约见于 40% 病例。超声心动图上,86% 病例皆有瓣膜赘生物。约 90% 病例虽经抗生素治疗,仍需作瓣膜手术;死亡率近 30%。亨氏、五日热和依利莎白巴尔通体以及文氏巴尔通体贝氏亚种等都有引起感染性心内膜炎的报道。

亨氏及五日热巴尔通体菌血症很少发生脓毒症及局限性(肉芽肿性或血管增生性)病变。虽经治疗,发热、头痛、肌痛和关节痛仍可存在或再复发,历时数周至数月。有五日热巴尔通体菌血症的流浪者中,接触虱类并有头痛和严重下肢痛症状的,比未接触五日热巴尔通体也无菌血症血清学证据者要少。有些亨氏巴尔通体菌血症伴有淋巴细胞性脑膜炎。

受染白蛉叮咬后不出 2~6 周,未免疫宿主即可发生奥罗亚热,特征为隐匿的肌痛和低烧,继以高热、头痛和肌痛、关节痛。淋巴结肿大及压痛常见,脾大罕见。红细胞计数可在数日内迅速下降,很多减至 100 万/mm^3。有些病人出现发热危象(febrile crisis),以后症状和体征迅速消失,红细胞生成增多,发热则渐减低。发热初愈后又复发,提示继发感染。沙门菌病是南美急性杆状巴尔通体相关病变时特别重要的并发症,另如疟疾、阿米巴病和结核等,在这些病人中也较常见。奥罗亚热如不治,死亡率约 50%(死于急性溶血性贫血和继发性感染)。近来报道的 68 例奥罗亚热,最常见症状是发热、违和、厌食和头痛,而最常见体征则是苍白,肝脾大,心杂音,黄疸。此组病例的死亡率只有 9%。发热性溶血性贫血消失后,即有免疫发生,复发及复感即不常见。

肉芽肿性病变

以后诊断为猫抓病的患者中,半数以上接种处于 3~10 日潜伏期后出现红斑性丘疹。可能成痂或成

表 340-1

典型猫抓病临床症候（举要）

症候	病例%
淋巴结病	
腋窝	25～52
颈	26～39
腹股沟	7～18
肘	2～13
耳前区	5～7
单个结节受累	43～85
只限淋巴结病	48～51
发热	31～48
脾大	11～12
住院	9～17

脓疱，约经1～3周消失。接种后数周内，局部淋巴结肿大，一般为腋或颈淋巴结肿大并有压痛（表340-1）。低烧、不适、厌食及恶心皆只见于少数病例。典型猫抓病患者，淋巴结肿大至少持续2～4月。少数病例接种于眼，结膜发生肉芽肿性损害，耳前淋巴结肿大，此即Parinaud眼腺综合征（oculoglandular syndrome），约见于4～6%猫抓病患者。

约2%猫抓病患者发生严重或系统性非神经系统症候，如持续发热、消瘦、脾大、弥漫性丘疹性皮疹、结节性红斑、胸膜炎、脾脓肿、中心性淋巴腺瘤、溶骨性损害、肝炎、血小板减少性紫癜等。还有2%猫抓病患者发生神经系统并发症。脑病及脑炎最为常见，可有惊厥发作及精神错乱。其他症候如神经根炎、脑膜炎、脑神经炎、视神经网膜炎、脑动脉炎等。起病2～3周后发生神经并发症，一般都能完全消失。

诊断

血管增生性病变

亨氏巴尔通体是稍弯的革兰阴性小杆菌（0.5×1～2 μm），有自聚性，能颤动。在含5%绵羊或兔血富集培养基上，35℃和5%～10% CO_2 的增湿大气中，生长最佳。原始培养9～21日后再经实验室传代3～5日，即能见到菌落（两种不同形态）。五日热巴尔通体生长条件也与此相似，以内皮细胞单层培养，生长尤佳。杆状巴尔通体更易在25～30℃时生长。菌种鉴定须有特异抗血清，细胞脂酸分析，或作DNA多形性及序列分析。

杆菌性血管瘤病和猫抓病的诊断是根据相关临床背景及组织学和血清学检查结果。杆菌性血管瘤病时，苏木精伊红染色的组织学典型改变，即可提示诊断。Warthin-Starry染色常能确诊（即发现成簇存在的多形小杆菌）。检测亨氏、五日热及伊丽莎白巴尔通体IgG抗体，可作免疫荧光或酶联免疫吸附试验，美国疾控中心（CDC）亦可提供这方面的服务。但这些检测大多不能对菌种作出准确区分。巴尔通体培养及PCR法检测特异性遗传顺序或以免疫组织化学法检测抗原，特异性更高，但非一般临床微生物实验室所能完成。Kaposi肉瘤是可能与杆菌性血管瘤病混淆的最重要损害。发现杆菌，即可对二者作出鉴别。HIV感染者如有溶骨性损害，应想到杆菌性血管瘤病的可能。

菌血症性病变

巴尔通体生长缓慢，难于培养，但可在血-富集基质或有内皮细胞存在（见前文）的情况下生长。从临床感染标本直接在琼脂表面形成菌落，所需孵育和在新鲜制备基质上次代培养的时间在21天以上。吖啶橙（acridine orange）染色技术和溶菌离心培养，能提高巴尔通体从血样中的检出和发现率。血清学检查有助于巴尔通体菌血症的诊断。但衣原体（*Chlamydia*）与巴尔通体之间的血清学交叉反应，可能成为诊断问题，因为二者都是培养阴性心内膜炎时必须考虑的微生物。以PCR法从切除的心瓣膜组织中检测巴尔通体，亦已获得成功。

战壕热的鉴别诊断包括地方性（虱传）斑疹伤寒（二者发生的人口统计学情况相似，传播媒体相同〈衣虱〉）、地方性（鼠型）斑疹伤寒、埃利希病（ehrlichiosis）、Q热、落基山斑疹热，回归热、Lyme病、疟疾、鼠疫等。根据当地疾病流行情况和体虱侵染史，应想到战壕热的可能。

诊断奥罗亚热可作末梢血涂片。可在红细胞内见到单个、成对或成簇的杆菌。Giemsa染色下，为0.3～1.5 μm多形性紫红色杆菌。

肉芽肿性病变

猫抓病大多是由Warthin-Starry组织银染法及血清学方法诊断。局限性猫抓病的鉴别诊断应考虑化脓性淋巴结炎、分枝杆菌感染、土拉菌病、布鲁菌病、

表 340-2

治疗建议

严重猫抓病 *	
多西环素	100 mg bid
加	
利福平	300 mg bid
或阿奇霉素	500 mg qd × 1d,以后 250 mg qd × 4d
杆菌性血管瘤病－紫癜症或巴尔通体菌血症 †	
红霉素	250～500 mg bid
或	
多西环素	100 mg bid
加	
利福平(重症)	300 mg bid
考虑加一氨基糖苷	

* 治疗至少须持续 14 日。

† 杆菌性血管瘤病-紫癜症治疗至少 3～4 月;巴尔通体菌血症治疗 2～4 周;巴尔通体心内膜炎治疗至少 6 周。

性病淋巴肉芽肿、梅毒、真菌病、弓形虫病、Epstein-Barr 病毒及巨细胞病毒感染等。

治疗

巴尔通体类疾病的抗菌治疗,还很少看到有关疗法选择方面的前瞻性随机研究。体外抗生素敏感性试验证明巴尔通体常对以下抗菌药敏感,即 β-内酰胺类,四环素类,大环内酯类,氨基糖苷类,利福平,环丙沙星等。遗憾的是,实验室测得的最低抑制浓度,与体内疗效不一定符合。表 340-2 中所列疗法,主要是根据回顾性或经验性临床观察提出的。所有这类疾病,都不推荐应用皮质激素。

血管增生性病变

各种类型与巴尔通体有关的血管增生性病变,皆需抗菌治疗。前已提及,体外抗生素药敏试验与临床治疗杆菌性血管瘤病-紫癜症的经验似不尽相符。特别是 β-内酰胺类药物治疗,临床已有失败的切实记录。据经验观察,杆菌性血管瘤病－紫癜症的首选疗法是红霉素 500 mg 6 小时 1 次,或多西环素 100 mg 12 小时 1 次。阿奇霉素亦可备选。重症患者和口服药不能吸收的病人,应静脉给药。前者尚需加用利福平。这些免疫功能障碍病人,治后复发极为常见,故治疗至少需持续 3 个月。疣类损害不是抗菌治疗都能收效的,但是近来对 77 例巴尔通体病出疹期的分析指出利福平收效良好(55 例中 46 例〈84%〉有效),链霉素亦有轻度疗效(9 例中 5 例〈56%〉)。抗菌治疗无效的疣,可能需予手术切除。

菌血症性病变

巴尔通体菌血症亦需抗菌治疗,虽然有些免疫功能正常病人的五日热巴尔通体菌血症感染是可能自行清除的。前述杆菌性血管瘤病-紫癜症的治疗药物和剂量,亦可用于原发性菌血症时。所有病人都应做心内膜炎检查。治疗时间有心内膜炎的至少需达 6 周,无心内膜炎者亦须治疗 2～4 周。治疗心内膜炎,还应加用利福平。近来一项回顾性研究肯定氨基糖苷至少须用 2 周,是抗生素治疗的重要内容。血流动力学监护亦不可少,因为历史经验大多数心内膜炎病人最终皆需做瓣膜修复或置换,也许与很多病例诊断滞后有关。战壕热病人抗生素治疗一般都能迅速收效,发热及其他症状皆可在 1～2 日内消失。但治疗病人中复发者亦屡见不鲜。

奥罗亚热病人,临床经验提示青霉素、氯霉素、四环素和链霉素治疗皆能收效。由于流行区伴有沙门菌感染,故治疗首选氯霉素,每日 2～4 g,疗程 7 日以上。用药后,发热一般于 2～3 日内消失,但血涂片阳性可能还会持续一些时间。

肉芽肿性病变

多数猫抓病患者,除对症性支持疗法外,无需其他治疗。淋巴结化脓如有波动,可作针刺抽吸。抗生素治疗应只限于免疫功能减低及有严重或系统性病变症候的病人。但这种情况下以何药物治疗最为有效,仍未尽悉。多西环素＋利福平治疗可能有效,环丙沙星或亦如此。有一份随机性安慰剂对照研究提示阿奇霉素 5 日疗法可使猫抓性淋巴结病迅速消失。[1]

A 级论证文献

[1] Bass JW, Freitus BC, Freitus AD, et al. Prospective randomized double blind placebo-controlled evaluation of azithromycin for treatment of cat-scratch disease. Pediatr Infect Dis J, 1998, 17: 447－452.

这是阿奇霉素治疗猫抓病的第一项前瞻性随机双盲安慰剂对照研究，证明可使某些病例的病变消失加速。

推荐阅读

Anderson BE, Neuman MA. *Bartonella* spp. as emerging human pathogens. Clin Microbiol Rev, 1997, 10: 203 – 219.

巴尔通体生物学方面的实用评述，重点讨论诊断途径。

Capo C, Amirapan-Chevillard N, Brouqui P, et al. *Bartonella quintana* bacteremia and overproduction of interleukin-10: Model of bacterial persistence in homeless people. J Infect Dis, 2003, 187: 837 – 844.

作者等以无家可归者中细菌持续存在作为研究模型，研究五日热巴尔通体菌血症及白介素-10 产生过多的情况。

Kerkjoff FT, Bergmans AM, van Der Zee A, Rothova A. Demonstration of *Bartonella grahamii* DNA in ocular fluids of a patient with neuroretinitis. J Clin Microbiol, 1999, 37: 4034 – 4038.

报道 1 例非免疫缺损病人发生的格氏巴尔通体所致视神经网膜炎，由房水中检出格氏巴尔通体 DNA。

Kochler JE, Glaser CA, Tappero JW. *Rochalimaea henselae* infection: A new zoonosis with the domestic cat as reservoir. JAMA, 1994, 271: 531 – 555.

本文作者等首先证明无症状家猫中常有亨氏巴尔通体存在这一令人震惊的事实。虽然可能与猫蚤有关，但亨氏巴尔通体由猫贮主向人类的传播，据信是直接接种所致。

Kochler JE, Sanchez MA, Garrido CS, et al. Molecular epidemiology of *Bartonella* infections in patients with bacillary angiomatosis-peliosis. N Engl J Med, 1997, 337: 1876 – 1883.

杆菌性血管瘤病 – 紫癜症病人巴尔通体感染的分子流行病学研究证明亨氏巴尔通体与五日热巴尔通体相关疾病的流行病学情况是不同的。

Maguina C, Garcia PJ, Gottuzzo E, et al. Bartonellosis (Carrion's disease) in the modern era. Clin Infect Dis, 2001, 33: 772 – 779.

报道 145 例有症状的急性(奥罗亚热)和慢性(出疹性)巴尔通体病，包括临床表现和治疗等。

Relman DA, Loutit JS, Schmidt TM, et al. The agent of bacillary angiomatosis: An approach to the identification of uncultured pathogens. N Engl J Med, 1990, 323: 1573 – 1580.

杆菌性血管瘤病病原体的非培养鉴定法。作者等首先以分子学方法，对过去未鉴定过又难于培养的病原体，直接从宿主受染组织中进行鉴定。他们的研究结果提示杆菌性血管瘤病的病原体与罗卡利马体/巴尔通体属关系密切。

Spach DH, Kanter AS, Doughrty MJ, et al. *Bartonella* (*Rochalimaea*) *quintana* bacteremia in inner-city patients with alcoholism. N Engl J Med, 1995, 332: 424 – 428.

这是美国最早报道的城市战壕热，发生在旧城区酗酒者中，西雅图市一家大型公立医院采用一种更敏感的血培养方法后，才有此意外发现。

(**王贵才，郭聚甫** 译；曾汉英，高立美，杨婷 校)

第341章
结核病

Michael D. Iseman

定义

结核病(tuberculosis)是结核分枝杆菌(结核杆菌)(*Mycobacterium tuberculosis*)所致传染性疾病。特征是从感染开始到明显病变出现一般有很长的潜伏期,以肺病最为突出(其他脏器亦可受累),组织炎症和损害剧烈并有肉芽肿性反应。

病原

分枝杆菌是需氧小杆菌,不形成芽孢。在分枝杆菌属中,有一些关系极为密切,称为"结核复合菌组"(the tuberculosis complex),即结核分枝杆菌、牛分枝杆菌(*M. bovis*)、非洲分枝杆菌(*M. africanum*)和田鼠分枝杆菌(*M. microti*)。但是考虑到结核分枝杆菌的流行病学、临床、公卫和治疗意义,"**结核**"的术语,应只限于对该菌所致疾病或感染的表述。由分枝杆菌属其他细菌所致疾病,应称为"某分枝杆菌病",而不用"非典型结核病"或"某分枝杆菌所致结核病"之类的术语(第342章)。

分枝杆菌原是土壤或环境微生物,但是结核分枝杆菌对人体已高度适应,因此在自然界除感染的病人外,别无天然贮主。虽然在灵长类、象和其他哺乳动物也偶有确认为结核分枝杆菌所致疾病,估计也是从人类获致感染的。

分枝杆菌细胞壁含有高浓度脂类或蜡,故常规染色技术不易使之着色,但可通过碱或加热摄取石炭酸复红(carbol fuchsin)之类染料,而一旦着色,即非强烈退色剂酸性乙醇所能脱色,故称"抗酸杆菌"(acid-fast bacilli;AFB)

结核杆菌和其他大多数分枝杆菌生长皆极缓慢,在多数基质中倍增时间都达18~24小时。在固体培养基上,2.5~5周一般亦难见到菌落,因此培养确认、菌种鉴定和药敏试验都是临床经常面临的问题。

结核杆菌是专性需氧和兼性细胞内寄生物。结核杆菌的侵袭和在全身大肆蔓延的能力,主要是由于它能在单核吞噬细胞中生存和繁殖。

传播

感染几乎完全是通过呼吸道污染分泌物的气溶胶化进行的。**空洞性肺病**(cavitary lung disease)传染性尤为剧烈,因为患者咳嗽频作,痰中含菌量可达100~10 000万/mL。

但是正常接触者如皮肤和呼吸道黏膜完整,对侵袭的抗拒性亦极强。构成感染,杆菌必须抵达肺的远端气腔即肺泡,因为这里已不具备支气管黏膜纤毛清除机制。一旦在肺泡停留下来,即可为肺泡巨噬细胞所摄取(这是天赋的遗传特性),这里对它的繁殖多少是较为有利的(见后文)。

结核杆菌到达肺泡,是停留在不断分支变小的气道末端,浮悬在极为细小的单位中,本身就是作为空气而不是具有一定质量的颗粒。这些单位就是由高速呼气动作产生的更小颗粒的脱水残余;诱导咳嗽的操作如支气管镜检查、气管内插管等,更易产生传染性气溶胶。这些直径约0.5~3 μm的沫核(deoplet nuclei),可在室内空气中浮悬很多小时,如被吸入,即可经气道到达肺泡。

空洞性结核病人虽咯出大量杆菌,但形成**传染性颗粒**的几率则较低。广泛性肺病患者诊断前已咳嗽

咯痰数周或数月，但其家中接触者的平均感染机遇不到50%。因此一般肺结核病人比起其他空气传播性疾病如麻疹来，传染性还是较低的。但也有少数病例传染性极高，何以如此，有何特异因子作用，仍未明了。

结核的主要传播方式即如前述，其他传播机制亦已澄清。如由结核杆菌所致皮肤或组织脓肿，清创或换药（更换敷料）时产生的气溶胶，已证明有高度传染性。尸检时的组织翻腾以及污染器材或骨折片对软组织的直接接种，亦有报道。但污物在结核传播中作用不大。

发病机制和免疫

结核病的自然病程和临床表现，与宿主防御功能密切相关。结核杆菌并不产生经典性内或外毒素，而是宿主在应对感染的“免疫”反应期间的产物，造成炎症性病变和组织破坏（参见卷XXI）。

当免疫稚态（naive）的肺泡巨噬细胞吞噬一个结核杆菌时，最初是以其吞噬泡（phagosome）为细菌营造一个使其得以生存和繁殖的空间。但是感染的巨噬细胞还会释出吸引T淋巴细胞的物质，并把吞噬杆菌的抗原呈递给这些淋巴细胞，从而激起一系列定型免疫效应细胞（committed immune effector cells）。淋巴细胞产生的细胞因子，又能“激活”巨噬细胞，提高它的抗菌功能，从而推动宿主和寄生物之间的平衡与反平衡之争。

在“正常”成人中，这场斗争最初95%以上是以宿主取胜的，但是初期遭遇一般要经历数周至数月，在此期间，杆菌大肆繁殖，并有不同程度的播散。在这段杆菌血症期间受到接种的组织，如肺尖、肾、骨、脑膜及其他肺外部位，将成为以后结核“再活化”（reactivation）时的潜在灶区。通过单核吞噬细胞和各种T细胞亚群的复杂相互作用，使宿主的防御功能得以提高。这就是“细胞免疫”（cell-mediated immunity；CMI），它与“迟发型过敏反应”（“delayed-type hypersensitivity”；DTH）有关，但并不是一回事。后者与临床所见结核菌素反应（tuberculin-reaction）有关，即皮内注射结核蛋白抗原如纯蛋白衍生物（PPD）48～72小时后的硬结反应。皮试反应一般是在感染后4～6周发生的，但也有长达20周出现的记载。

随着这些防御机制的充分发展，肺、淋巴结和散在各处的无数播散性肉芽肿性灶区渐见消失，而仍能显示有过这项过程的，一般就是结核菌素皮试的反应性。少数病例在肺实质内为原发感染留下一点残余迹象（Ghon病灶），有时还伴有同侧肺门淋巴结钙化。有些病人一侧或两侧肺尖出现纤维结节性阴影（Simon病灶）可能是这些部位的亚临床性病变的残遗征。

大部分病例是肺内或肺外原发感染残遗损害的晚期再活化。少数未能取得足够免疫反应的新感染者，迅速发展为明显病变。涉危最高的是4岁婴儿、年迈体衰的老人和免疫功能减退者，如感染人乳头免疫缺陷病毒（HIV）及获得性免疫缺陷综合征（艾滋病）患者，接受器官移植及其他免疫抑制病与化疗病人等。

流行病学

结核病是全球成人死于传染病的主要病因之一，但在工业化程度较高的国家，此病在全民中已渐消失，发生只限于特定群体；因此就诊断、预防和控制而言，确定这些高危群体是至关重要的。

全球态势

据世界卫生组织（WHO）估计，世界人口中约1/3处于结核杆菌的隐性感染。按此推算，每年约有800万～1000万活动性新病例出现。WHO认为其中约50%是有传染性的肺结核。结核感染和结核病流行最高的地区是太平洋周边国家（日本除外）、东南亚、印度次大陆地区、撒哈拉以南非洲和拉丁美洲。由于治疗延误、不当或未治，每年死亡人数在200万～300万，实际上，据WHO估计，发展中国家可预防性死亡，约1/4是由于结核。

美国

美国感染率已大为减少，近据美国疾病控制和预防中心（CDC）估计，美国人中藏匿有隐性感染的只有4%～6%即1000万～1500万人。自1953—1984年间，美国患病率（case rates）持续走低；但到1985—1992

表 341-1

1993—1997 年美国结核发病率

年份	病例数	患病率(每10万人中)
1993	25 287	9.8
1994	24 361	9.4
1995	22 860	8.7
1996	21 337	8.0
1997	19 851	7.4

年,又有明显回潮,新增75 000例以上。造成这种增加的原因,除HIV和移民影响外,最重要的是美国大城市中公卫基层组织的破坏。针对这种情况,加强了治疗措施,减少院内传播,1992—2001年,患病率大为下降,到2001年,已降至15 989例的空前低点。说明已比1992年减少40%,在此期间的患病率,已从每年每10万人中10.5例减至5.2例。

美国结核发病率,在种族、年龄和原先国籍上有明显差异。在美国非白人中,结核病主要发生在年轻成人,高峰年龄是25~44岁;而白人的高峰年龄则是70岁以上,可能是由于隐性早期感染(表341-1)。2001年美国结核病79%是在少数民族中发生的,与美国白人中发病率[1.6例/(10万·年)]相比,黑人的相对风险是9,拉美血统为7,亚裔20,美洲印第安人为7。

移民对发病率增高也有明显影响。2001年约50%病例发生在外国出生的移民(1992年为27%)。这些病例主要来自墨西哥、菲律宾、东南亚、加勒比区和拉美,大多是抵美后5年内发病的。这种增高一方面反映本国居民发病率的减低,一方面也反映移民中发病率相对为高。2001年在国外出生的人发病率(26.6)是美国出生者的9倍。

HIV 感染和艾滋病

HIV感染和艾滋病(AIDS)主要是通过以下三种途径,使结核发病率增加的:首先,HIV感染者的隐性结核感染,在免疫功能减低时发生再活化的风险大为增加;其次,HIV感染及艾滋病者新发结核感染的风险也明显为高,这与生物学因素和环境因素可能都有关系,前者可能是这些人由于防御功能障碍,更易因接触而获致感染,后者则是由于他们在高危群集环境中的接触时间更多;第三,HIV感染和活动性结核的年轻成人,更易把结核传播给同住的人(卷XXIII)。美国自1985年以来的结核回潮,显然与HIV流行有关,只是由于血清学检查不全,还不能对这些联系作出定量评估。1993年,美国结核病人只有30%作过HIV测试,其中阳性结果是15%。25~44岁年龄段中,29%为HIV阳性。到2001年,所有病例的49%都作过HIV测试,9%为阳性,而在22~44岁组中,感染HIV的为17%。

临床表现

由于原发肺感染是引起杆菌血症性播散(bacillemic dissemination),因此结核病通常既是肺或胸膜病变,也包含胸外病变。一般说来,免疫功能较好的宿主,病变常限于肺或其他单个部位,而免疫功能较差的宿主,则为多灶或播散性病变。

正常成人

不包括HIV感染影响,总的说来,约80%成人以肺实质病变出现,15%在肺外部位,约5%胸内和胸外都有活动性病变。

正常成人诊断时结素皮试(TST)约20%~25%为假阴性;虽然患者大多都有发热感,但测量体温很多并不发热。因此如果其他方面结核表现典型,不要因为结核菌素皮试阴性或不发热而轻弃结核诊断。

肺病

典型症状是:咳嗽几皆有之,特点是先为干咳,以后脓痰渐见增加,并可有血丝或为肉眼可见的咯血。病情发展时,常感发热,实际测得的体温则颇不一,自低于正常至极度高热不等。出汗包括夜间盗汗亦极典型。其他常见症候如违和、疲惫、消瘦、非胸膜炎性胸痛、呼吸困难等。

在病情发展到晚期前,体征可极有限。发热高达40℃~41℃,特别是夜间发热,可见于各种类型和程度的患者。早期可闻局限性啰音,分泌物增多、质地

黏稠时，则为粗糙的干鸣，但肺实变征鲜有闻及。支气管周围或管内气道受压时，可闻喘鸣及局部呼吸音减低。

胸片是诊断的关键。多数患者都能在肺上野见到纤维结节性阴影，累及一侧或两侧肺尖。这些损害发展时，可见增大而呈绒毛状或边缘发软，局部炎症剧烈造成坏死和肺组织腐脱时，即可融合而形成空洞(cavitation)。成人结核再活化的最常累及部位，以多少为序是：右肺上叶后段和尖段，左肺上叶后段和尖端，肺下叶上段。HIV 阴性成人以肺下野病变出现的，不到 15%，但在糖尿病和支气管旁及支气管内受累病人中发生稍多，再活化型成人肺结核病，胸水罕见。

痰涂片和培养是最具特异性的诊断方法。有些实验室仍作经典性抗酸染色(Ziehl-Neelsen 或 Kinyoun 法)，但多数是作改良抗酸染色即荧光染色技术，即利用对金胺 O(auramine O)的摄取和抗酸性滞留作用(此染料经紫外线激活可有荧光)。此法检查结核杆菌，比老法(背影蓝白而杆菌染为红色)更易识别(背景发黑而结核杆菌染为黄色)，因此荧光色素系统在视觉上更为敏锐。镜检从呼吸道分泌物中发现抗酸杆菌(AFB)，并有相应临床、流行病学和放射线征等症候，即高度提示结核。但镜检并非特异性，因为痰中也能发现其他致病性及腐生性分枝杆菌。检查也不是很敏感，涂片阳性与否，很大程度上决定肺受累范围。如已有空洞形成，此前又未作过治疗，则痰涂片镜检即很少为阴性。但如胸片显示为纤维结节性或粟粒性损害，则镜检常为阴性。总的说来，活动性肺结核病人中，约 50% ~60% 痰涂片检查 AFB 为阳性。培养是诊断的“金标准”，但以现有方法，培养和菌种鉴定一般需经 3 ~6 周。利用液体基质和放射测定、分子生物学及色谱法可以更快完成培养和鉴定，所需时间大为减少。核酸扩增技术可在1 ~2 日中作出诊断，但对痰涂片 AFB 阴性标本尚未获准应用。有时是根据症状、放射线征和经验性治疗效验作出诊断，未经培养证实。由于对常规药物发生耐药性的菌株仍在增多，因此凡是初次分离到的结核杆菌，都应作药敏测试。

前已指出，HIV 阴性的成人肺结核病者中，TST 假阴性率可达 20% ~25%，反应缺失(anergy panel tesing)不能用于结核感染的鉴定。

肺外结核(XPTB)

美国 HIV 阴性的成人活动性结核病患者中，约 1/6有肺外结核(extrapulmonary tuberculosis)。最常见肺外结核部位和有关特征见表 341-2(彩页 4 图 341-1)。

临床症候方面，有一点需要提及，即晚期肺病时的高度消瘦(“消耗性”)很少见于肺外结核时。病变较广泛时，可有发热，主要如粟粒性、胸膜和生殖泌尿系结核时。

大多数类型的肺外结核，皆因结核杆菌数量甚少而使诊断存疑。受累组织活检主要为巨细胞性肉芽肿和干酪性坏死，而抗酸杆菌(AFB)则难以见到。间皮(胸膜、腹膜或心包)渗出的特征是淋巴细胞甚多而葡萄糖量低，但如为早期炎症反应，渗液中亦可以多形核(PMN)白细胞为主。脑膜炎时，脑脊液(CSF)先为白细胞轻度增多，从以 PMN 到以淋巴细胞为主，白细胞数一般 50 ~300/mL。CSF 蛋白含量一般中度增高。葡萄糖水平则随白细胞增多程度而不断减低。

HIV 感染、艾滋病患者的结核

HIV 感染早期，结核病临床症候与正常宿主极为相似。但随着 CD4T 淋巴细胞数的不断减少，即有以下重大改变发生：(1)结核菌素皮试反应明显的人数不断减少，到晚期艾滋病时反应率已减至 10% ~20% 的低谷；(2)肺外受累明显增加，XPTB 发生率可达 60% ~80%，并有相关症候如泛发性淋巴结炎、皮肤病或播散性多脏器受累；(3)胸片所见的改变，从肺上区的典型纤维结节性空洞性病变，演变为肺下区非典型性改变，很少形成空洞，可见间质性或粟粒性阴影，肺门及气管旁淋巴结肿突出，并有相当数量胸水。

治疗

结核病人治疗方面有一点是在讨论具体疗法前必须强调指出的，即由于感染有发生空气传播的危险，而接受者可能发病甚至发生致死性后果，因此有

表 341-2

非 HIV 感染者肺外结核的常见类型

脏器系统*	相对高危群体	常见临床症候	诊断	处理
淋巴	年轻人；女＞男，亚洲及印度女性高危	一侧，颈部，不痛，晚期发生窦道	切除后活检并培养；PPD常阳性	药物治疗收效缓慢；少数须切除
胸膜	原发感染的青年人；病变再活化的较大成人	可为急性或无痛性、慢性；严重胸膜炎或无症状	淋巴性渗出；AFB 涂片常阴性；活检加培养最佳	药物治疗收效常佳；不作胸腔造口插管引流
生殖泌尿	青年人罕见，女性、国外出生及美国土著人较多	可累及肾、输尿管、膀胱、睾丸、附睾、子宫、输卵管	尿培养；质块及子宫诊刮活检与培养	药物治疗收效常佳；注意早期及晚期尿路梗阻病
骨关节	老人较多，但可见于任何年龄	老人常为腰及下部胸椎；青年人为高位胸椎；支重骨关节	脊柱损害针刺活检和抽吸；关节滑膜活检与培养	脊椎清创及稳定；尽量不作关节融合术
播散性	最常见于极幼小儿和老人；黑人及美国土著人	胸片改变可能滞后；进行性发热和营养不良；PPD阴性 50%	受累脏器、液体和间皮涂片及培养；尿涂片及培养	及早治疗至关重要；皮质激素意义未定
脑膜/CNS	最常见于 XPTB 的婴儿或儿童；西裔黑人及美国土著人风险较高	可分三期；早期发热、头痛、违和；以后神志混浊、惊厥、昏迷	腰穿蛋白与细胞↑，葡萄糖↓，脑压↑；涂片阳性罕见；特异试验见正文	预后与病情有关；多数病例需用皮质激素；用药需能透人 CNS
腹膜/胃肠	与年俱增；少数民族风险较高	主要为间皮，但回肠受累可能类似 Crohn 病；腹胀及隐痛常见	最好作腹腔镜活检；腹水涂片与活检；便培养亦有助	注意粘连及梗阻；皮质激素可能有助
心包	儿童罕见；黑人较多	急性疼痛罕见；咳嗽、呼吸困难及隐约不适	心廓影增大；左侧胸水；ECG 低电压及慢性 ST/T 波改变；心音↓，摩擦音少	皮质激素可使渗出↓，改善心功能；并可减少后期粘连性并发症；如有心包压塞可做心包切除术

*非 HIV 感染者中结核病，约 15% ~16% 以肺外结核出现，以淋巴和胸膜病最为常见。

AFB = 抗酸杆菌；CNS = 中枢神经系统；ECG = 心电图；PPD = 纯蛋白衍生物；XPTB = 肺外结核。

一条非常明确的公卫要求：**一切传染性结核病患者都必须接受治疗或予隔离**。2001 年美国胸科学会(ATS)、疾控中心(CDC)和美国传染病学会(IDSA)明确提出：要为治疗成功负责的是公卫项目和私人保健人员，而**不是病人**。强调初期治疗必须实施以病人为中心的处理原则，要有严格计划，强调必须对治疗进行直接观察。美国整个 20 世纪公卫政策，都授权政府工作人员对可能有致死性传染病的病人进行检疫和隔离。就结核病而言，现代化疗实际上已能起到“化学隔离”(chemical quarantine)作用，因此不遵守治疗要求即可看作破坏隔离。鉴于治疗不当或不足的后果，现在越来越多地采用直接观察下的治疗方法(“直观疗法”)(DOT)，以防治疗上的不合作(见后文“不服从治疗”)。

开始治疗的指征

由于培养和菌种鉴定一般需经 3 ~8 周，因此多数病人是在“确诊”前，综合病史、流行病学、放射线检查、组织或体液检查以及镜检所见等资料决定治疗的。对病情发展迅速、可能危及生命的病变如中枢神经系统(CNS)及粟粒性结核患者及时启动经验治疗，为安全计，往往是在稍有疑虑时即为实施，但在用药前，应先留取高质量临床样本以供诊断，否则在化疗作用抑制下，杆菌稀缺的组织更难取得阳性结果。

多药治疗原理

活动性结核病人应予多药治疗，以防耐药突变的发生，同时亦利于细菌的更快清除。前者尤为重要，因为相当数量耐药杆菌的出现，可使治疗结果受到明显和永久性影响。

结核杆菌能通过自发突变而对不同抗结核药产生耐药性。突变是以预期频率发生的，一般是每 10^5 ~ 10^8 次复制中出现一次，无联动性(unlinked)，只对一种或一类药物产生耐药。空洞性结核病人，杆菌数量极大，对常规用药中的每一种药物，都会有少量耐药菌存在。但由于突变为非联动性，因此一个微生物对两种以上药物发生耐药的概率是微乎其微的；故对异烟肼(INH)耐药的突变体，仍可被利福平(RIF)杀死，反之，对利福平耐药的突变体，仍可就歼于异烟肼。因此对杆菌数量极大的病例，治疗初期至少需用

两种有效药物。

病人不遵守治疗要求，如自行停服治疗药物中的一种，而未使医生知情，则失去抗衡的突变体趁机繁殖，而使治疗归于失败或复发，同时发生获得性耐药。如果一再发生这样的事件，将造成多种耐药性。这样的细菌还能传播给他人，从而一开始就是耐药结核。

多药治疗除对付耐药性外，还能通过不同药物各自的独特作用，缩短治疗所需时间。异烟肼＋乙胺丁醇(EMB)治疗典型肺结核病例，需时18月；如在异烟肼之外，再加利福平，则可将疗程减至9个月；如最初2月INH＋RIF之外，再加吡嗪酰胺(PZA)，6个月即可治愈。

首选疗法

鉴于耐药性发生日多，美国疾控中心(CDC)现建议大多数已知或疑为结核的病人，应以四药联合治疗(表341-3)。INH和RIF毒性低而杀菌作用优越，故在任何药疗方案中，皆居中心地位。PZA在迅速和及早减少杆菌负荷量上，作用突出；对此药敏感的人，只需最初2月应用PZA，即可收此效验。EMB主要用于开始药敏状况不详和杆菌负荷量大的病人，待药敏回报即可停用；如回报耐药，则可继续用药，毕其全程(见后文)。链霉素(SM)为注射药，因需规律性肌注用药，故在现代治疗中应用较少，但对结核波及甚广的病例，SM能增加初期杀菌作用。利福喷汀(rifapentine)是利福霉素(rifamycin)的长效制剂，作用持久而强劲，每周只需用药1次，主要用于延续治疗。近来以INH和利福喷汀每周1次方案，进行延续治疗(3～6月)，证明总失败和复发率稍高于INH和RIF每周2～3次的延续治疗。因此INH和利福喷汀的延续疗法，只宜用于无空洞的肺结核病，患者经过8～9周治疗后，痰涂片已无细菌检出时。AIDS病人有可能对利福喷汀发生耐药，因此AIDS病人不宜应用本品。利福布汀(rifabutin)也是长效利福霉素，主要特点是不会以利福平那种方式，诱导肝的细胞色素P450通路，因此可对结核和AIDS(抗反转录病毒疗法)同时治疗。以上药物剂量和毒性均见表341-4。

是否是所有病人都应接受这样的四药治疗？实际上临床医师应根据每位已确诊或疑似病人的具体情况，因人制宜，酌情考虑。如早先(前化疗时代)曾与结核有过接触的老人，近期无接触史，亦无抗结核治疗史，则以三药(INH＋RIF＋EMB)治疗亦属稳妥，因为这样的人发生耐药的可能性很小；老人对PZA的耐受性差，放弃治疗的可能也很小。反之，如患者已有抗结核治疗史，或来自有多重耐药性(MDR)结核家庭，则经验治疗药物即需扩充，4种常规口服药物外，再加氟喹诺酮和阿米卡星。

影响初治时药物选择的常见因素见表341-3和表341-4。其他要考虑的事项下文另有说明。

表341-3

结核治疗建议方案

方案	药物	总共时间	说明
ATS/CDC*	每日INH＋RIF，共6月 每日PZA＋SM或EMB，共2月	6月	初治即有耐药风险的地区或人加SM或EMB；如药敏回报敏感，2月后停PZA、EMB或SM；如回报耐药，继续用药或改药
丹佛	IN每日H＋RIF＋PZA＋SM，共2周；以后每周2次，共6周。此后再以INH＋RIF每周2次，共18周	6月	如药敏试验敏感，8月时停PZA及SM；如开始即对INH耐药，续治6月。可以EMB代替SM。为便于DOT，每周2次，共24周。
中国香港	INH＋RIF＋PZA＋SM(或EMB)每周3次，共6月(2月后可停PZA、SM或EMB)。注意：凡属间歇用药，皆需DOT	6月	皆为间歇性。如药敏回报敏感，2月后可停PZA用SM(或EMB)；如对INH耐药，可停INH加第四药(EMB或SM)
阿肯萨斯	INH＋RIF每日，共1月；以后INH＋RIF每周2次，共8月	9月	此法只能用于耐药菌株极少的地区；初治可能应加一第三药，待药敏回报后再定。此疗法在该州虽属自用，但权威部门强调凡属间歇用药皆须DOT
CDC 22号试验方案	INH＋RIE＋PZA＋EMB 2月，可口服，即按丹佛或香港方案；以后INH及利福喷汀每周1次共4月(AIDS病人不用)	6月	利福喷汀是利福霉素的强烈长效制剂，INH＋利福喷汀每周1次疗法，与INH＋RIF每周2次疗法比较，前者稍差，故只宜用于痰涂片已由2周治疗转阴的非空洞性肺结核病人

*病人所在社区初治时耐药菌株背景流行率≥4%的地区，CDC和ATS主张以四药开始治疗。如已知敏感，或耐药可能性极小，初治三药亦可。ATS＝美国胸科学会；CDC＝美国疾控中心；DOT＝直接观察下治疗；EMB＝乙胺丁醇；INH＝异烟腌；PZA＝吡嗪酰胺；RIF＝利福平；SM＝链霉素。

表 341-4

常用抗结核药的剂量、毒性和特殊考虑

药物	成人常用量 每日	成人常用量 每周二‖三次	毒性	特殊考虑	说明
异烟肼(INH)	300 mg PO	600‖900 mg	肝炎,神经炎,情感/认知,狼疮反应	孕妇:安全 肝病:慎用 肾功能障碍:严重时减量	多数病例需每月监测肝功能;与苯妥英钠及唑类抗真菌药临床有明显相互作用
利福平(RIF)*	600 mg PO 体重<50 kg者450 mg	600‖(相同)	肝炎,血小板减少,肾炎,流感症候	孕妇:可用 肝病:慎用 肾功能障碍:安全	要点:可能发生多种严重药物相互作用(见后);尿和体液可变红
利福喷汀(RPT)	不推荐	不推荐(600 mg PO 每周1次)	与RIF相似	与RIF相似	RPT的主要用途是与INH合用每周1次用于延续治疗,不宜用于AIDS病人
利福布汀(RBU)	150~300 mg/kg PO	300 mg‖相同	与RIF相似;中性粒细胞和血小板减少稍重于RIF	与RIF相似	RBU的主要用途是治疗AIDS病人结核,以减少药物相互作用
吡嗪酰胺(PZA)	25~30 mg/kg PO	30~40 mg/kg‖40~50 mg/kg	肝炎,高尿酸血症性关节痛和关节炎,胃肠不适,皮疹	孕妇:不详(勿用) 肝病:慎用 肾功能障碍:慎用	尿酸水平增高,无需处置亦无需停用PZA,除非痛风已达非治不可的程度
乙胺丁醇(EMB)	15~20 mg/kg PO	30~35 mg/kg‖40~50mg/kg	视神经炎,胃肠不适,偶见末梢神经炎	孕妇:安全 肝病:安全 肾功能障碍:减量或减少用药次数	定期监测视力和色觉
链霉素(SM)	12~15 mg/kg IM	15 mg/kg‖(相同)	注意前庭及听觉缺失	孕妇:高危(勿用) 肝病:安全 肾功能障碍:减量或减少用药次数	肾功能障碍者减量或减少用药次数

* 已报道利福平与抗反转录病毒药(包括蛋白酶抑制剂及非核苷反录酶抑制剂)、口服避孕药、美沙酮、皮质激素、雌激素替补疗法、钙通道阻滞剂、β-阻滞剂、环孢素、唑类抗真菌药、苯妥英钠、茶碱、磺酰脲、氯哌啶醇等皆可发生相互反应。

艾滋病

AIDS病人的结核病治疗,也与常规治疗相似。需要特别关注的,是药物相互作用问题,即抗结核药与各种抗反转录病毒药及其他用于机遇性感染的治疗药等相互作用问题,抗反转录病毒治疗收效,宿主又能产生炎症反应时的免疫重建综合征(immune-reconstitution syndrome)问题,以及各种AIDS相关肠病可能影响药物吸收的问题等。

药物相互作用是AIDS病人治疗结核病时的最显著问题。如RIF因能诱导肝的细胞色素P450通路,大多数蛋白酶抑制剂和非核苷反转录酶抑制剂以及唑类抗真菌药和其他药物等,排出都会加速(见2003年ATS/CDC/IDSA药物相互作用名录)。另一方面,有些抗反转录病毒药又可能使抗结核药排出加速或分解迟缓。这些相互作用可能造成严重后果,包括治疗失败,发生耐药性,还可能发生与两类治疗有关的中毒,因此同时实施抗结核和抗反转录病毒治疗,只能由专门医疗中心进行,或有熟练的专家顾问支持。相关信息亦可上网检索(www.atsjournals.org)。

抗反转录病毒治疗恢复CD4淋巴细胞水平,重建免疫功能,病人可能感到原有感染如结核病的症状及其他症候加重,如热度增加,胸片上浸润或胸水加剧,淋巴结增大等。中枢神经系统损害增大及心包病变加剧,可能使病人更为痛苦,甚至是致死性的。约1/3 AIDS合并结核病人,可因抗反转录病毒治疗而似适得其反,以致陷于这样的恶化境地,为此不妨暂时推迟抗反转录病毒治疗数月,待结核治疗结束后,再来开始,可使反应减少和减轻,但也不是消除这种风险。善为引导,多数病人都能度过反应,但严重病例可能需停止抗反转录病毒治疗,或以激素调治数周,以减轻炎症反应。

当前的抗结核疗法是INH+RIF 6月,最初2月加用PZA,可使96%~99% HIV阴性而对药物敏感的结核病患者获得持久治愈。现有治疗准则支持对AIDS合并结核病人采用这样的规范疗法,但也指出:收效缓慢的病人,疗程还需延长。治疗2月后痰培

养,就是提示收效缓慢的实用指标;治疗失败和复发病例,收效缓慢。这些人即需延长疗程,治疗总时间应达9月。还要反复检查排除吸收不良及在治疗上的潜在违规(不遵嘱用药)问题,AIDS病人尤需强调DOT。

中枢神经系统疾病

较小的非解离分子如异烟肼和吡嗪酰胺,虽在无明显炎症情况下,亦可跨越血脑屏障。利福平跨越性较差,但仍可看出治疗作用。乙胺丁醇在CNS中的浓度,显然低于血清,故其在脑膜炎时的应用尚未充分肯定。链霉素及其他氨基糖苷类抗生素,则都是大而复杂、带离子电荷的分子,早期有炎症存在时尚能收效,以后随着炎症的消失,疗效也会失去。

治疗上的有关问题

解决不遵守服药要求的直观化疗

每周2~3次的间断治疗,一般都能收到每日服药的同样效果,这样就有可能让病人到治疗中心来服药,或由分部工作人员上门、到校或到工作单位,监督服药或当面发药。报告的治疗方案,大多是以每日疗法开始,1~2月后,即改为间歇服药。无论是先作短暂(2周)每日疗法还是以间歇(每周3次)疗法贯彻始终,都能收效。过去DOT被认为是备选方案,即用于那些肯定不会遵嘱服药或高危病人。但ATS/CDC制定的工作准则中,已把DOT列为常规方法。当然临床医生也可以选择适当病人让他自行服药,不过这样做时,他就要对任何违规漏服行为承担责任。贯彻这样的决定,说明在美国任何社区或地区,都应有实施DOT的条件。

医生失误导致耐药性

与发生多重耐药性有关的常见失误是:没有发现和处理未按时服药;患者此前即已耐药的可能性很大,而医生未能审视此点,致使初期治疗方案即有不足;以及治疗失败时只增添一种药物。

药物中毒的监测和处理

一般群体中,约5%的人因对通常三药或四药治疗中的一种以上药物发生明显反应而需暂时或永久剔除该药。药物常见毒性反应见表341-4。所有一线口服药,发生胃肠隐约不适的都较常见。通过引导和鼓励,多数病人都能耐受。但要注意在病人努力减轻胃肠反应时,不要把口服药与进餐、抗酸剂及H_2阻滞剂等直接随同服用,而使某些药物的吸收受到明显影响。

接受表341-3所列方案治疗的病人,应留下以下基础检验资料,这些资料是:肝功能;全血细胞(含血小板)计数;尿酸(如治疗药中含PZA);视力和色觉(如治疗药中含EMB)。这些检测可以发现原有问题,还能与以后监测时对比。治疗期间一般是为临床评估而进行监测的。接受DOT的病人要定时关问有无任何不良反应,自行服药的人,每月应见到一次,交代可能发生的并发症,包括及时报告不良反应。

药物疗程和治疗后监护

现在认为INH+RIF 6月疗法,前2月另加PZA,对绝大多数由敏感菌株所致结核皆能治愈。由于发现治疗失败和复发风险较高,2003年颁布的治疗准则,主要改变是强调初治2月后痰培养的重要性。空洞性病变时,如2月培养阳性,总疗程需达9月。如不能用这3种药,治疗时间可能就要延长(表341-4)。其他治疗时间可能要超过6月的情况是:

HIV感染或艾滋病:虽然尚无充分对照试验证明疗程延长的好处,但有些医生总怕这些病人会因免疫功能障碍而更易遭致复发。

晚期空洞性肺结核临床收效或痰阴转迟延:这些病人约85%~90%可在治疗2月时培养转阴,逾此仍为阳性的病人,总疗程应达9月。

治疗不规律或间断:如患者在直观监护下漏服10%以上,或在治疗上肯定存在明显违规情况,必须延长治疗。具体需延长多少时间,2003年ATS/CDC/IDSA公布的工作准则可供参照。

粟粒性/脑膜结核:考虑到这些病人免疫功能可能削弱,病变又易复发,故治疗宜延长至9~12月。

上述对一般群体的治疗方案,治后复发风险虽难尽免,但几率当在5%以下。这类复发大多在2年内发生,药敏情况一般亦与治疗前相同。现在治疗准则虽不要求强制性治疗后监测,但仍应告诉病人:治疗

后如临床情况有改变,应来复查;如有症候发生,应作必要检查(痰、胸片及其他项目)。

皮质激素治疗指征

皮质激素治疗可以减轻急性炎症,减少迟发性纤维化并发症。炎症迅速减轻对结局的明显好处,已从皮质激素用于脑膜炎和心包炎的治疗中得到证明。泼尼松常用量为 1 mg/kg。激素疗法对胸膜、腹膜、粟粒性及广泛性肺结核的好处,虽不是很确切,但在个别病人中,亦已收到良好效果。大剂量皮质激素,虽会影响免疫反应,但正在接受充分化疗的病人,应用4~8周,并无证据表明会对治疗结果产生不利影响。

在现在这个时代,因结核破坏而发生肾上腺功能减退的情况已不常见。但利福平可因加速内源性激素的分解代谢,而使肾上腺皮质功能减退。

耐药结核

过去10年来,美国耐药性的发生已大为减少。据美国疾控中心(CDC)1991年调查,美国对一种以上药物耐药的流行率为14.2%,其中最常见的是对INH耐药:新病例中8.2%、复发病例中21.5%皆为INH耐药。作过研究的菌株中,对INH和RIF皆耐药的(即MDR结核)为3.5%;到2001年,过去未获治疗的病人中,对INH耐药的总计为7.1%,其中在美国出生的为4.5%,在外国出生的为9.6%。对INH和RIF都耐药的,总计为1.0%,其中在美国出生的为0.6%,在外国出生的为1.4%。过去做过治疗的病人中,2001年检出的耐药率高得多:对INH的总体耐药率为13.0%,美国出生组7.4%,外国出生组19.3%。多重耐药率总体4.7%,美国出生组1.6%,外国出生组8.1%。

MDR结核特别重要,因为它们治疗失败风险高得多,还易继续获致耐药性。MDR结核还可伴有其他一线药物的耐药性,也使治疗前景更为阴暗。MDR结核最重要一面是对利福平的耐药,因为短程治疗的核心是利福平而不是INH。

疑为MDR结核的病人(即以前做过治疗,近期接触过MDR病例,或来自风险极高地区),一开始就应考虑延长经验治疗时间,特别是患者为广泛性肺内病变或严重肺外病变如粟粒性结核或脑膜病时。已证实的MDR结核,至少需以4种细菌敏感药物联合治疗,一般以3种口服,1种注射。患者应立即接受专家咨询,优先安排DOT。MDR结核病人接触者的隐性感染如何防治,仍有问题,因为广泛用于预防的药物只有INH和RIF。

接触者调查

临床医生必须了解:为病人确定诊断并给予化学治疗,并未完成使命。结核病在美国各地各州,都是法定上报疾病,因此医生必须将一切确定和疑似病例,报告公卫部门。通过对家庭、工作单位、学校及其他群体单位的接触者调查,还能发现其他活动性病变及结核病风险甚大的新感染者。首先要关注的是婴儿和艾滋病者,因为他们的潜伏期短而发生的结核病型又可能是致死性的。受染接触者的预防性化疗,是切断结核病发病途径的重要措施。

结核病的预防

控制结核有多种途径。过去35年来,美国是依靠INH预防性化学治疗(IPT),而在世界其他地区,主要是接种卡介苗(BCG)。

隐性感染的预防疗法

由于美国结核病例,大多是早先隐性感染在体内的再度活化,因此专家认为对潜含这样感染的人进行化疗,不失为一有效预防措施。据一份安慰剂对照随机研究,此举可使治疗当年的发病率减少75%,治疗后的保护率54%。东欧的一次大规模试验,收效更佳,IPT 6月及12月后,保护率分别达到70%~90%。按2000年ATS/CDC制定的工作准则,已把预防疗法改为隐性感染的治疗(TLI),现将增加的治疗选项简述如下:

隐性感染治疗指征

IPT的建议对象是:发生结核再活化风险肯定较高的人。应列为IPT对象的高危群体和情况,见表341-5。

表 341-5

须作异烟肼预防性治疗(IPT)的高危对象

隐性感染即预防性化疗对象——结核高危人士。有些隐性结核感染者发生活动性病变的风险较大。由结素皮试反应程度鉴定这类人士,须参照流行病学及生物学因素。建议疗程一般为 INH 9 月。美国胸科学会(ATS)和疾控中心(CDC)指导准则中确定的几种备用方案是 INH 6 月,利福平(RIF)4 月,RIF 和吡嗪酰胺(PZA)每日 1 次或每周 2 次 2~3 月(注:RIF+PZA 方案可能发生严重甚至致死性肝炎,故本文作者不推荐此方案。)

感染群体中有些人风险较大,应先予预防治疗。在美国,如有以下 6 种危险因素之一,此前未经治疗,无论年龄大小皆应作预防性治疗

1. 感染人类免疫缺陷病毒(HIV),结素皮试反应≥5 mm 以及有 HIV 感染危险因素,HIV 感染状态虽未明确但怀疑已有 HIV 感染者
2. 新诊断传染性结核病人的亲密接触者(结素皮试反应≥5 mm),以及过去 3 月中与传染性结核病人亲密接触而结核菌素皮试阴性(<5 mm)的少年儿童,皆应作预防性治疗,直至传染性接触后 12 周再作皮试复查
3. 近期转化者,如 2 年内结核菌素皮试增强(≥10 mm)
4. 胸片异常,如纤维化性损害可能为陈旧性愈合结核(结素皮试反应≥5 mm)
5. 已知 HIV 血清阴性的静脉吸毒者(结素皮试反应≥10 mm)
6. 有可使结核发生风险增高的内科病患者(结核菌素皮试反应≥10 mm)

又,<35 岁的人虽无以上任何一项危险因素,但如属以下高发群体,且结素皮试反应≥10 mm,亦应作预防性治疗:

1. 出生于结核高发区
2. 医疗服务条件差的低收入者,包括高危民族或种族特别是黑人、西班牙裔及美洲土著人
3. 长期休养或疗养(如矫形医院、疗养院、精神病院等)

除以上情况外,公卫官员还须关注本社区其他高危群体,如通过对社区近几年来的病例报告,可由地域及社会人口学因素确定哪些人应列为过问对象。根据病例分析和社区感染情况,应在这些人中进行筛检和从事预防性治疗。尽可能把这些高危人员及其所属基层保健医生,吸纳到防治计划的制订、实施和评估中来。一人有病可对大量易感者构成风险的单位(如矫形医院、疗养院、精神病院、其他卫生机构、学校、托儿单位)工作人员,如结素反应≥10 mm,亦可考虑预防治疗

多数情况下,确定隐性感染的主要方法都是 TST。但对 TST 结果评估,则需视具体情况而定。有些人虽然皮试无反应,仍应建议 IPT,而有些人硬结达 15 mm 以上才有意义。

隐性感染治疗中的一些具体问题

HIV 感染是体内结核再活化的最重要潜在危险因素,因此 HIV 血清学阳性或流行病学及临床迹象高度提示 HIV 风险的人,应列为 IPT 的重中之重。IPT 除能对结核病提供保护外,还能使 HIV 感染者的存活时间延长,因为它能使活动性结核者的 HIV 感染发展放慢,并能防止结核感染向其他高度易感的 HIV 感染者传播(如在同一卫生单位、社区、住宅区中的易感者)。

其他需要特别关注的是在高危国家出生的人,主要如墨西哥,菲律宾,越南,印度,中国,海地,朝鲜等国。来自这些和其他高危地区的移民,特别是新近来美的移民,应作筛查,如发现受染,应考虑 TLI。

隐性感染的治疗选项

2000 年 ATS/CDC 为 TLI 的各种药物治疗提出了指导原则(表 341-1)。过去是建议一概给予 INH 6 月疗程,但 HIV 感染和纤维性损害者例外(他们需接受 12 月疗程)。2000 年 ATS/CDC 的指导意见修订为统予 INH 9 月疗程,而以 6 月为可接受的备用方案,还把 RIF 4 月或 RIF+PZA 2~3 月列为新的推荐方案。这些短程方案是为难以坚持服药和已对 INH 耐药的个体提出的。遗憾的是此举在最初 7000 例以上队列中已发现严重肝炎 30 例以上,并有 7 人死亡。鉴于这种联合用药的明显危险性,故现已不再推荐。

治疗顺应性和毒性监护

接受预防性化疗的病人,应定期随诊,以提高服药的自觉性,了解药物毒性症候。但间歇性 DOT 亦难广泛推行,只能用于一些特殊情况,如对犯人特别是伴有 HIV 感染时,以及新近感染的婴儿或儿童,而家庭情况确难切实完成治疗任务时。

INH 的主要毒性反应是肝炎,如未及时发现,一直用到发生症状并有明显生化改变时,就有可能酿成死亡悲剧。因此一开始就要重视对病人和监护人的教育,使他们了解肝脏损伤的早期症候(纳差、恶心、违和、不想抽烟、尿色发黑),以及时停用 INH,报告医生立即检查。病人每月应与保健人员联系一次,尽可能直接接触,亦可通过电话,了解健康状况,重申有关注意事项。肝功能生化监测不是常规必要,但已有症状发生的,应作肝功能试验。这些病人中,即使肝功

能只是轻微改变,也应停止用药。但除非已发生重大中毒,该药以后仍可再用,当然也可改用他药预防。

接种卡介苗

卡介苗(BCG)是以牛结核分枝杆菌减毒菌株制备的活疫苗,广泛用于世界各地,但其功效和应用仍有争议。不同菌株的卡介苗,在不同群体中的应用已有相当时间,所得结果则颇不一,自80%保护度至发生有害效应(即接种者中发生结核病更多)。近来对已发表卡介苗研究报告的荟萃分析表明:接种者总体保护效应为50%,但对脑膜及播散性结核的保护水平较高。这份研究还发现,卡介苗功效在靠近赤道的地区减低。虽然这份荟萃分析中,计算到的保护率仍达到有统计学意义的水平,但对近期印度和马拉维所作两次大规模试验何以未见功效,还无法作出解释。

再者,由于卡介苗设想是通过使既往**未被感染**者提供结核免疫而发挥作用的,因此不宜在美国广为使用,因为美国大多数是已被结核杆菌感染的病例。有人主张为医卫人员接种卡介苗,因为他们是结核感染的高危群体。但是即使卡介苗能起到保护作用,失去对TST的使用价值(卡介苗能诱导反应),也就是失去反映近期感染和评估预防性化疗的得力工具,恐怕也是一个两难的选择。

限制院内传播

近来在不同场合,包括医院、诊断、居民区和监狱,都已有过结核病小规模流行。为防止感染在公共社会机构里的传播,CDC已提出三个层面上的预防系统:行政措施,环境规划和个人呼吸防护。这些措施正由美国职业安全与卫生管理局(OSHA)作为社会机构结核病控制方案来贯彻实施。**行政措施**包括对工作人员的教育,使之了解如何及早识别和隔离可能的活动性病例。**环境工程项目**是对已确诊或疑似病例实施有效隔离,即安置在负压室内,对病人周围空气每小时换气6次以上,并通过HEPA过滤或紫外线杀菌辐射消除污染。**个人呼吸防护**是应用理论上能滤去传染性"沫核"的呼吸器或面具。现在有一种NIOSH类N95个人呼吸用具,符合美国国家标准。但个人呼吸器能起多大作用,仍有争议。也许最好的作用是对医务人员的防护,因为他们在从事支气管镜检查及气管插管之类诱咳操作时,势必会接触到涂片阳性的病例。其他情况下的应用,当视源头病例和环境因素而定。有关强制性使用这类器材的规章正在复审中。从公卫和管理角度来说,一切可能涉及结核病人护理的单位,都要积极应对,控制对医卫人员和其他病人或顾客的内部传播。

推荐阅读

Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American Theracic Society, Centers for Disease Control and Prevention and the Infectious Disease Society of America: Treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 167: 603 - 662.

美国胸科学会、疾控中心和传染病学会为成人、儿童和婴儿结核病提出的最新治疗原则。全面讨论当前结核治疗中的有关问题,包括如何取得治疗合作和耐药感染的处理。

Centers for Disease Control and Prevention. Reported tuberculosis in the United States, 2002. Atlanta, GA, US Department of Health and human Services. Centers for Disease Control and Prevention, August, 2003.

美国2002年各州市结核病上报数和流行病学分析。

Centers for Disease Control and Prevention. Update: Fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in the American Thoracic Society/CDC recommendations——United States, 2001. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 164: 1319 - 1320.

本文证实以利福平和吡嗪酰胺治疗结核隐性感染者中,20例发生严重肝炎,5例死亡。因此如拟用此疗法,务需加强监护。鉴于可能发生致死性结果,故本文作者不主张采用此方案。

Greco S, Girardi E, Masciangelo R, et al. Adenosine deaminase and interferon gamma measurements for the diagnosis of tuberculous pleurisy: A meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis, 2003, 7: 777 - 780.

荟萃分析证明腺苷脱氨酶和干扰素-γ测定诊断结核性胸膜炎的特异性和敏感度都约为95%。

Iseman MD. A Clinician's Guide to Tuberculosis. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.

有关结核病的临床实用手册,包括结核的诊断、治疗和预防等内容。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,徐厚舜,杨婷 校)

第 342 章
其他分枝杆菌病

Laurel C. Preheim

微生物学

人类分枝杆菌感染，大多是结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)、牛分枝杆菌(*M. bovis*)和麻风分枝杆菌(*M. leprae*)引起的。但是 20 世纪 50 年代，Timpe 和 Runyon 确定其他分枝杆菌也能对人类致病，并按色素生成、生长速率和菌落特征等对这些分枝杆菌进行分类。光照产色菌(photochromogens)(Ⅰ类)在培养基中生长缓慢(>7 日)，菌落光照后颜色从浅黄变为亮黄或橙色。黑暗产色菌(scotochromogens)(Ⅱ类)生长亦慢，但在黑暗或明亮中孵育时菌落出现颜色。Ⅲ类分枝杆菌同样生长缓慢，但无论在黑暗或明亮时都不产生色素。Ⅳ类生长迅速，培养时可在 3~5 日内生长，但无色素。以上四类，统称"非典型分枝杆菌"(atypical mycobacteria)，"非结核分枝杆菌"(nontuberculous mycobacteria；NTM)，结核杆菌外其他分枝杆菌(MOTT)或"潜在致病性环境分枝杆菌"(PPEM)。

流行病学

非结核分枝杆菌(NTM)分离率正在增多，在一些地区已超过结核分枝杆菌。NTM 在自然界广泛存在，很多已从地下水及自来水、土壤、室内尘土、家畜和野生动物、鸟类等分离到。它们虽广泛存在，但有些菌种在某些地域更为常见。多数感染(包括在医院获得的)都是从外界环境吸入或直接种入的。儿童 NTM 颈淋巴结炎的感染，可能是"吃"进的，获得性免疫缺陷综合征(AIDS)患者的播散性感染，也可能始发于胃肠道。但人与人之间的传播极为罕见，故感染者无需隔离。

病理生理

NTM 对人类致病的潜能不尽相同。总起来说，作为一个类别，对人类的致病毒力，不像结核分枝杆菌那样强烈，可以移生于人体表面和分泌物，不致引起疾病。组织侵袭一般是事出有因，即发生在已有局部或系统性防御功能障碍的宿主。病情一般发展缓慢，组织病理学改变与结核病相似。

诊断

诊断结核病的步骤，通常亦可用于 NIM 感染。但用于 NTM 的特异性规范性皮试抗原，尚无供应。无症状者的移生和样本的外界污染，皆可在无临床病变的情况下，出现阳性培养。诊断肺病，临床、放射线和细菌学条件都需符合。患者需有相关症状/体征(最常见的是咳嗽和疲困，还可有发热，消瘦，咯血，呼吸困难等)，并需合理排查其他病变(如结核，癌症，组织胞浆菌病〈histoplasmosis〉等)。放射线条件是：(1)胸片可见浸润性改变，有时伴有结节(提示至少已发展 2 月)或空洞；或(2)高分辨度 CT 可见多个小结节，或为多灶性支气管扩张(有时伴有肺小结节)。细菌学条件是：(1)1 年内至少取得 3 份痰或支气管灌洗样本，包括 3 次培养阳性和 AFB 涂片阴性，或两次培养阳性和一次 AFB 涂片阳性；或(2)如未取得痰样，1 次支气管灌洗培养为 2+，3+，或 4+生长(免疫缺损者≥1+生长)，或培养阳性，AFB 涂片 2+，3+，或 4+；或(3)支气管肺组织活检上任何程度生长，或肺活检有肉芽肿或 AFB，并有一次以上痰或支气管灌洗培养阳性。

表 342-1

非结核分枝杆菌病及其病原菌

临床病变	病原菌(RUNYAN 分类)*	
	常见	次常见
肺	鸟分枝杆菌复合菌组(Ⅲ) 堪萨斯分枝杆菌(Ⅰ) 脓肿分枝杆菌(Ⅳ) 蟾蜍分枝杆菌(Ⅱ)	猿分枝杆菌(Ⅰ) 斯氏分枝杆菌(Ⅱ) 玛尔摩分枝杆菌(Ⅲ) 偶然分枝杆菌(Ⅳ) 龟分枝杆菌(Ⅳ)
淋巴腺炎	鸟分枝杆菌复合菌组(Ⅲ) 瘰疬分枝杆菌(Ⅱ)	偶然分枝杆菌(Ⅳ) 龟分枝杆菌(Ⅳ) 脓肿分枝杆菌(Ⅳ) 堪萨斯分枝杆菌(Ⅰ)
皮肤	海洋分枝杆菌(Ⅰ) 偶然分枝杆菌(Ⅳ) 龟分枝杆菌(Ⅳ) 脓肿分枝杆菌(Ⅳ) 溃疡分枝杆菌(Ⅲ)	鸟分枝杆菌复合菌组(Ⅲ) 堪萨斯分枝杆菌(Ⅰ) 土地分枝杆菌(Ⅲ) 耻垢分枝杆菌(Ⅳ) 嗜血分枝杆菌(Ⅲ)
播散性	鸟分枝杆菌复合菌组(Ⅲ) 堪萨斯分枝杆菌(Ⅰ) 龟分枝杆菌(Ⅳ) 脓肿分枝杆菌(Ⅳ) 嗜血分枝杆菌(Ⅲ)	偶然分枝杆菌(Ⅳ) 蟾蜍分枝杆菌(Ⅱ) 猿分枝杆菌(Ⅰ) 戈登分枝杆菌(Ⅱ) 土地分枝杆菌复合菌组(Ⅲ) 新金色分枝杆菌(Ⅱ) 秘密分枝杆菌(Ⅲ) 日内瓦分枝杆菌(Ⅲ?)

* Ⅰ=光照产色菌;Ⅱ=黑暗产色菌;Ⅲ=不产色素;Ⅳ=生长快速。

确诊肺外及播散性病变,需由正常无菌的体液、封闭部位或病损中分离到细菌,并已排除外界对样本的污染。各种新培养系统、DNA 探针和聚合酶链反应(PCR)可以加速肺与肺外感染的实验室诊断,并使其准确性提高。

临床病变

NIM 引起的疾病谱很广(表 342-1)。以下讨论的是临床最常见的一些菌种所致疾病。治疗方法尚在发展,因此仍有争议。通常所用抗结核药,对这些细菌大多无何功效。很多治疗方案中都有新药,或虽系老抗生素,但新近发现对分枝杆菌有效。应仔细权衡一切可能发生的药物毒性反应、药物相互作用和药敏试验结果等,决定治疗方案。虽不主张对分离到的所有 NTM 都作常规测试,但在某些情况下,基础药敏资料还是有帮助的,特别是治疗未能收效和再次复发时。

鸟-胞内分枝杆菌

鸟分枝杆菌(*M. avium*)和胞内分枝杆菌(*M. intracellulare*)关系密切,常合为鸟-胞内分枝杆菌(MAI)或鸟分枝杆菌复合菌组(MAC)。MAI 分布遍及世界,美国分离的 NIM 中位居第一。约 80% NTM 淋巴结炎都是 MAI 引起的,其余大多可能是瘰疬分枝杆菌(*M. scrofulaceum*)所致。约 95% 颈淋巴结病患者无需化疗,切除即可治愈。肺感染一般发生在有基础性肺病的患者,病情发展缓慢。移生和真正感染,开始可能不易鉴别。肺外或播散性病变,很少见于免疫功能正常的病人,但艾滋病者中约 40% 有之,常见于晚期人类免疫缺陷病毒感染的病人。因此 $CD4^+$ T 淋巴细胞计数 $<50/\mu L$ 时,应予克拉霉素(clarithromycin)(500 mg 每日 2 次)或阿齐霉素(azithromycin)(1200 mg 每周 1 次),以示预防。提示播散性 MAI 的症状是发热、体重减轻、食欲不振、腹痛、腹泻等。检查可见肝脾大和全身淋巴腺病(包括纵隔淋巴腺病)。诊断播散性病变通常是由血液、骨髓、大便或组织活检培养到细菌。

HIV 阴性成人如需治疗 MAI 感染,初治至少需有 3 药,阿奇霉素(600 mg 每日 1 次)或克拉霉素(500 mg 每日两次),利福布汀(300 mg 每日 1 次)或利福平(600 mg 每日 1 次),以及乙胺丁醇(25 mg/kg 每日 1 次,2 月后改 15 mg/kg 每日 1 次)。必要时还可增加一种或一种以上药物:环丙沙星(ciprofloxacin)(750 mg 每日 2 次)、氧氟沙星(ofloxacin)(400 mg 每日 2 次),重病患者还可加用阿米卡星(amikacin)[7.5~15 mg/(kg·d)]。但异烟肼及吡嗪酰胺无效。还没有哪种疗法对肺及播散性病变最具优势,最佳疗程亦待澄清。免疫功能正常宿主,可能最少需持续治疗 1 年。播散性 MAI 病在取得更多资料前,也许应无限期给予治疗。

堪萨斯分枝杆菌

堪萨斯分枝杆菌是最重要的光照产色菌,抗酸染色时呈珠粒或横杆形。在 NIM 所致人类感染中居第二位。美国中西部和南部发生最多。由其所致肺病,

临床表现常类似结核。患者虽以白人成年男子最常见，实可见于任何年龄、性别和种族。肺外病变可见于任何脏器系统，免疫缺陷宿主更易发生播散。

肺病的常规治疗为异烟肼（300 mg）、利福平（600 mg）和乙胺丁醇（前2月25 mg/kg，后15 mg/kg）每日给药共18月。此疗法用于肺及肺外感染，在艾滋病患者中也收到一定效果。对3药治疗中某一药物不能耐受的病人，可用克拉霉素（500 mg 每日2次），以蛋白酶抑制剂治疗HIV感染的病人，亦可以克拉霉素代替利福平。但艾滋病者的播散性病变，应以何药治疗为宜，疗程应为多长，尚无所知。克拉霉素、TMP/SMZ（160 mg/800 mg 每日2~3次）、阿米卡星及新喹诺酮类等，用于对一线药物耐药的堪萨斯分枝杆菌，可能有效。

生长迅速的分枝杆菌

生长迅速的分枝杆菌，革兰染色时是类似类白喉杆菌的抗酸杆菌。在固体培养基中次代培养时生长迅速（<7日），但从临床标本原代分离可能需经2~30日。与其他分枝杆菌不同，在实验室多数常规培养基中都生长良好。美国多数地区都有散发的社区获得性感染报道。疾病谱不一，从局限到播散性不等，皮肤受累最为常见。多数感染都是意外受伤、手术或注射时获致的，院内流行或群集发生的情况，亦屡有报道，如乳房增大成形术（augmentation mammaplasty）、血液透析、成形手术、长期静脉插管、心脏手术、喷射注射器（无针注射器）（jet injector）等。

这些NIM对常用抗生素皆有高度耐药性，但对传统及较新抗生素可能敏感。分离到的菌株，药敏测试皆不可少，因为不同和同一亚类间，耐药表现亦可不同。较新大环内酯类药物克拉霉素和阿奇霉素，对生长迅速的分枝杆菌多数菌株皆极有效。轻微感染单药治疗即可，但广泛性病变常需联合治疗。偶然分枝杆菌（*M. fortuitum*）和外来分枝杆菌（*M. peregrinum*）对阿米卡星、氟喹诺酮类、磺胺药、头孢西丁（cefoxitin）和亚胺培南（imipenem）等常亦敏感，对多西环素（doxycycline）偶亦敏感。脓肿分枝杆菌（*M. abscessus*）对阿米卡星、亚胺培南和头孢西丁一般亦为敏感。反之，龟分枝杆菌（*M. chelonei*）最可能是对妥布霉素（tobramycin）及亚胺培南敏感。治疗产黏液分枝杆菌（*M. mucogenicum*），除新大环内酯外，还可用TMP/SMZ，四环素类，氟喹诺酮类，阿米卡星，亚胺培南，头孢西丁等。

严重病变疗程最少3月，骨感染为6月。任何疗法均需包括感染创口的手术清创和感染性异物的切除。

其他非结核性分枝杆菌

海洋分枝杆菌（*M. marinum*）皮肤感染通常是由水生动物接种所致。肢体特别是肘、膝、手背、足背等处先以丘疹出现，以后可能发展为浅表溃疡和瘢痕形成。治疗为单纯观察（轻微损害）、手术切除和应用抗菌药，可用疗法如克拉霉素（500 mg 每日2次），多西环素（100 mg 每日2次），TMP/SMZ（160/800 mg 每日2次），或利福平（600 mg/d）加乙胺丁醇[15 mg/(kg·d)]，疗程最少3月。

戈登分枝杆菌（*M. gordonae*）属黑暗产色菌，亦称“自来水杆菌”，与院内假流行有关，由于临床标本对环境的污染，故常能分离到此菌。戈登分枝杆菌所致肺及播散性感染，艾滋病患者中已有报道。

蟾蜍分枝杆菌（*M. xenopi*）、玛尔摩分枝杆菌（*M. malmoense*）、斯氏分枝杆菌（*M. szulgai*）、猿分枝杆菌（*M. simiae*）、嗜血分枝杆菌（*M. haemophilum*）、土地分枝杆菌（*M. terrae*）、新金色分枝杆菌（*M. neoarum*）、秘密分枝杆菌（*M. celatum*）和日内瓦分枝杆菌（*M. genavense*）等所致肺及播散性感染，欧洲、英国、加拿大和美国报告渐多。艾滋病患者似更易发生播散性病变。这些感染初治可能需用克拉霉素、利福平及乙胺丁醇，是否加用链霉素及阿米卡星，视药敏测试结果而定。疗程多久为宜，尚无定论，但至少应达18~24个月。

不常见NTM如下出分枝杆菌（*M. shimoidei*）、布氏分枝杆菌（*M. branderi*）、亚洲分枝杆菌（*M. asiaticum*）、胃分枝杆菌（*M. gastri*）、草分枝杆菌（*M. phlei*）、耐高温分枝杆菌（*M. thermoresistible*）、微黄分枝杆菌（*M. flavescens*）和中间型分枝杆菌（*M. intermedium*）等作为肺、肺外及播散性感染的罕见病原，报道亦在增多。它们在艾滋病者及其他免疫功能障碍宿主中的临床意义可能也在增加。

推荐阅读

American Thoracic Society. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med, 1997, 156(2Pt 2): S1 – S25.

美国胸科学会为非结核性分枝杆菌病的诊断和治疗提出的权威性意见。

Holland SM. Nontuberculous mycobacteria. Am J Med Sci, 2001, 321: 49 – 55.

非结核分枝杆菌感染综述,在免疫发病机制方面有精彩评述。

Phillips MS, Fordham von Reyn C. Nosocomial infections due to nontuberculous mycobacteria. Clin Infect Dis, 2001, 33: 1363 – 1374.

非结核分枝杆菌所致院内感染及其在医疗单位发生的假流行。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,译赞铎,杨婷 校)

第343章

麻　风(HANSEN病)

Gilla Kaplan
Victoria H. Freedman

定义

麻风(leprosy)是麻风分枝杆菌(*Mycobacterium leprae*)感染引起的极慢性疾病,传染性低,见于世界各地。麻风杆菌主要聚集在皮肤和末梢神经,引起各种皮肤损害,并使神经丧失传导功能。神经损害导致指/趾丧失,由此造成的本病典型畸形,《圣经》中即有记载。临床表现主要决定于宿主应对细菌及其抗原产生细胞免疫(CMI)反应的能力。不能产生CMI的病人,即处于瘤型麻风状态,皮肤损害分布甚广,杆菌生长亦无制约。反之,能产生中度至剧烈CMI反应的病人即处于类结核型,局限性皮肤损害中,细菌数量减少。除以上极端状态外,还有反应性不同的中间型麻风。病情可以自行向更极端方向发展,并可因体液(免疫复合体)和细胞(CMI)机制造成组织损害。多药治疗可使活菌迅速减少,传染性减低,但要使皮肤损害消失,细菌负荷减少,必须长期(6~12个月)坚持治疗。

传播

麻风杆菌如何从一个人传播给另一人,所知甚少。这方面知识的欠缺,与潜伏期长(6个月~10年)和细菌能在外界生存多久等了解不多有关。除人类外,据路易斯安那和得克萨斯研究,在野生犰狳(armadillos)中亦有此病发现。这些动物的实质脏器中,有大量抗酸杆菌,DNA杂交和限制性片段长度多态性(restriction fragment length polymorphism;RFLP)分析,证明与人类细菌是相同的。有一种美洲猴(乌白眉猴,Sooty mangabey),能在野生状态下自然受染,亦可因注射人类杆菌而受染。无论犰狳还是猴类,注射杆菌都要经过18~24个月才能达到很大数量。它们的感染与人类疾病也很不同。

人类感染最初可能是由皮肤破损或由呼吸/胃肠道进入的。通过外伤和刺伤直接接种,可能形成杆菌的始发灶。无论感染的来源和途径如何,终会发生血行播散,使细菌在体内广泛接种。如无CMI,这种接种就会引起瘤型麻风,杆菌广泛分布于皮肤。如有CMI,也许就只会残留少数感染灶,引起的局限性皮肤损害,就是类结核型麻风的特征。

有鼻黏膜损害的瘤型病例,排出大量细菌。干燥的鼻分泌物中的杆菌,7~10日内尚可保存一定生机,高湿条件下,存活力还可稍高。母亲受染未获治疗而向婴儿传播的事,并非罕见,也是经常应该考虑到的。家里有一个类结核型或瘤型麻风的先证病例,其他成员发病率可能为一般群体的4~8倍。虽然如此,综合各方面资料,显示麻风传播只有在多年接触后才能发生。同在一个病房或医院的情况下,发生传播的可能性极小,因此现在病人可在门诊进行治疗,所需防范微乎其微。

易感性

麻风见于世界各地,各年龄段都能发生。青年人似发生更多,但这可能与父母先证病例和潜伏期很长的情况有关。很多研究提示(但未证实)对麻风的总体易感性可能受免疫反应基因控制,包括Ⅱ类主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, class Ⅱ)。分析同卵双生的发病和易感性,也未得出

肯定结论。近期研究提示:HLA 决定簇和其他调节免疫反应基因控制的可能是麻风类型而不是对麻风的总体易感性。环境因素如营养和合并其他微生物及寄生虫感染,可能也与易感性有关。艾滋病(AIDS)在全球的流行,虽使其他分枝杆菌病发生增多,但对麻风尚未发现有何影响。

流行病学

世卫组织(WHO)报道的1999年全球新发病例数是678 758人,患病率为每10万人口中1.25例。11个最大流行国即占报道病例的92%,每10万人中检出率为41.7例。但很多国家皆无确切数字,偏远农村地区更难核实。最大流行区在亚洲和非洲,其次是中南美和大洋洲。由于有效化疗以及诊断和公卫条件的改进,世界各地麻风患病率正在下降。但从1985年以来,在世界范围内,每年新病例检出都在增加,1999年已由约55万增至约70万例。在疫区估计还有约100~200万人因不可逆性和明显可见的病废亟待矫治。大多数麻风病例都在热带。这与社会经济状况、医疗条件和躯体与外界接触等可能都有关系。但在西藏、尼泊尔、朝鲜和西伯利亚一些较寒冷地区,也有此病发现。19世纪麻风更常见于斯堪的那维亚和北海沿岸国家。美国现有少量(每年300~500)病例发生,主要是来自亚洲和南美的移民,但也有个别病例从未离开过美国,或已在美国居住数十年。病变性质地域差异甚大。非洲和亚洲国家以类结核型麻风居多,瘤型不到20%。墨西哥、巴西和委内瑞拉的情况适与此相反,以瘤型麻风为多。有人认为早期感染及其他分枝杆菌抗原交叉反应致敏,可能与麻风类型的个体差异有关。

病原学

1873年Hansen发现的麻风杆菌,是人类麻风的病原。实验室培养从未取得成功。Ziehl-Neelsen法染色时,对酸性酒精有抗拒性,匿居巨噬细胞、Schwann细胞和内皮细胞的吞噬溶酶体(phagolysosomes)中。麻风杆菌似选择性感染末梢神经的Schwann细胞,这种亲和性可用它对细胞表面胞外组分的特异性结合来解释,以后杆菌被内化(internalization),可能也缘于此。分类为分枝杆菌,细胞壁有真菌酸(结核环脂酸)(mycolic acid)、阿拉伯半乳聚糖(arabinogalactan)和酚糖脂(phenolic glycolipid),后者是麻风杆菌唯一特异成分。DNA-DNA杂交和限制片长多态(restriction fragment length polymorphism)法都未发现有菌株变异的证据。近来麻风杆菌基因测序全部完成,从而可以对细菌生理得到新的启示。分析3.27 mb基因组序列,发现基因组有功能基因的不到一半。看来基因缺失和衰变,使其他分枝杆菌(如结核杆菌)都有的很多重要代谢功能都丧失了。像铁载体(siderophore)的产生,氧化和无氧呼吸通路和很多分解系统及其调节通路组成部件等,都已丧失。因此麻风杆菌的很多代谢活动似比其他分枝杆菌都低。近来通过对麻风杆菌300种以上蛋白的大量鉴定工作,发现了主要在胞质、细菌膜和细胞壁中的蛋白。至于这些成分在人类麻风感染的发生机制和免疫生成中如何作用,则还有待澄清。

缺乏对麻风杆菌的培养系统,也使麻风杆菌的生理和致病性的研究更为复杂。但是犰狳已被用来大量产生分枝杆菌。接种后18~24个月,即可从肝、脾提取大量纯净杆菌,每克含菌10^9,足可用于遗传、化学和抗原分析。麻风杆菌在宿主细胞内繁殖极慢,倍增时间约13天。它更适于<37℃的外界温度,故在人体温度较低的部位如皮肤、睾丸、鼻黏膜等处选择性生长。测定杆菌活力和对化疗药物的抗拒性,是根据它在小鼠足垫中的缓慢生长情况,这个生物测定法约需12个月漫长的时间。在无胸腺裸鼠中生长较快,但也要6个月以上。体外检查麻风杆菌代谢活力和药敏,已推出放射呼吸测定法(radiorespirometric assays)。测试时,麻风杆菌是在裸鼠(nude mouse)足垫生长,再接种到无外来污染的基质(axenic media)中,由^{14}C-棕榈酸转化为$^{14}CO_2$的速度测定代谢活力。这些性质使得杆菌活力和抗生素敏感性测定大为受限。利用聚合酶链反应技术,使选定的DNA序列扩增百万倍,可使分枝杆菌生理和药敏试验更为便易。

免疫学考虑

瘤型麻风病人存在特异性免疫缺陷,患者的T细胞对麻风杆菌选择性反应缺失,表现为皮肤试验(光

表 343-1

麻风病人的免疫学特征

	类结核型	界线类偏类结核型	中间界线型	界线类偏瘤型
皮肤损害中抗酸杆菌	-	-/+	+	+ + +
麻风菌素(光田氏)反应	+ + +	+ + +	-	-
淋巴细胞转化试验	95%	40%	10%	1% ~2%
抗麻风杆菌抗体	-/+	-/+ +	+ +	+ + +
损害中 $CD4^+/CD8^+$ T 细胞之比	1.35	1.11	未测	0.48

田〈Mitsuda〉皮试)无反应,还可由体外淋巴细胞对麻风抗原的转化试验看出(表 343-1)。瘤型麻风病人对麻风杆菌抗原虽无反应,但对其他已发生致敏的抗原仍能作出充分反应,包括皮试抗原如结核菌素纯蛋白衍生物(PPD),流行性腮腺炎,念珠菌,发癣菌素(trichophytin),破伤风类毒素等。与此相反,类结核型麻风病人的 T 细胞,就能对麻风抗原作出正常反应。但两型麻风的体液免疫皆无异常。细胞介导的皮肤反应、T 细胞在损害内的聚集和组织中麻风杆菌数的联系,见表 343-1。表中参数都是反相关的。在麻风杆菌特异性 T 细胞反应缺失的情况下,Th 1 型细胞因子生成减少或无,组织巨噬细胞不能激活到抗菌状态。因此瘤型麻风病人皮肤巨噬细胞捕获的杆菌,仍能在细胞内繁殖,而有多菌空泡出现。正常情况下(如类结核型麻风时),巨噬细胞被激活,主要是由于局部干扰素-γ(IFN-γ)的释出,这种淋巴因子即可促使这些细胞产生毒性氧中间物。病人体内的杆菌大多都被破坏。

临床表现

麻风病人因常以感觉缺失性皮肤损害出现,故首先是在皮肤科检查和随诊。对麻风杆菌的免疫反应,临床上表现为多种皮肤损害和末梢神经的受累。本章将对两个主要型和界线型特征进行讨论。

类结核型麻风(TT)

类结核型麻风(tuberculoid leprosy)表现为一至几个非对称性斑或斑块,边缘清晰、隆起,黑色皮肤的人,损害中心色素常脱失,边缘则较发红。中心区为鳞屑性,无毛发,感觉缺失。耳、肘、膝等处神经可能增大而被触及。除温度较高的头皮、腋窝和会阴等处外,几乎任何皮区皆可受累。病情稳定。

界线类偏类结核型(BT)和界线类偏瘤型(BL)麻风

随着体内细菌负荷的增加,免疫性的部分减低,皮肤损害的数目、分布和性质也在逐渐发展。皮肤出现多种形态的斑或红斑性、色素缺失性损害,波及躯体、四肢和面部。数目和分布都为随机性。较大神经干因肉芽肿性反应的浸润而深受其害,导致垂足、指(趾)屈曲性挛缩和角膜磨损。手足感觉缺失,可因烧伤、外伤、继发感染而致指(趾)丧失,足底溃疡、失明等。病情不稳定,可向极端发展。常处于反应状态。

瘤型麻风(LL)

瘤型麻风(lepromatous leprosy)时,CMI 甚微或无,大量细菌散在于各处皮肤。损害也是多形性的,但"愤怒"或潮红常较界线型时为轻。躯体和四肢都可有斑疹、丘疹和结节性损害广泛存在,损害分布常为对称性。几乎任何受累处和看似"正常"的皮区,皆可匿有细菌。虽常无明显损害,但由于真皮含菌巨噬细胞充斥而使皮肤发亮而"充实",耳、眉和面部尤为突出,致有"狮面"(leonine facies)之称。眉常脱失,鼻软骨破坏可致鞍鼻畸形。睾丸损害、睾酮分泌减少可使男子乳腺发育(gynecomastia)。还可发生虹膜睫状体炎(iridocyclitis)和失明、喉狭窄、切牙缺失和指(趾)缺失。瘤型麻风时神经损害虽发展较慢,但最终亦可广泛受累且甚严重,引起感觉性多神经病。神经肿胀、质硬,很多部位都能触及。病情能保持稳定。长期未获治疗的瘤型麻风病人的畸形,成为本病令人生畏的标志,患者自行"流放"远离社会,故须在监管下护理。但现在病人仍可作为家庭的一员,在家接受化学治疗。

反应状态

麻风性结节性红斑(ENL)

瘤型麻风(LL)和界线类偏瘤型麻风(BL)病人,循环中抗麻风杆菌抗体和抗原水平都很高。有效化疗后,大量杆菌迅速死亡,大量可溶性抗原向细胞外释出。30%以上病人将发生麻风性结节性红斑(erythema nodosum leprosum),皮下出现疼痛性结节,分布广泛,最终可致坏死和化脓。这些症状加上发热和周身不适,可持续多月,而使病人陷于极度衰竭境地,眼、睾丸、神经、淋巴结和关节亦常发炎。有些病人发生肾小球肾炎,肾小球中有补体和免疫复合体沉积。肿瘤坏死因子-α(TNF-α)分泌亦可增多。这种严重并发症需立即诊断并予治疗。

逆转反应

逆转反应(reversal reaction)亦可见于化疗后,但它与麻风型结节性红斑不同,即可以见到局部细胞反应的加速或减低,原有损害广泛发红、发硬,并有发热等系统症状。这种反应的发生比ENL慢(滞后数周至数月),但如未予适当治疗,可能持续多月。原有末梢神经损害亦可迅速发展。神经传导的不可逆性改变应视为内科急症,及时治疗。以上两种反应和进行性神经损害,甚至在疗程结束并已取得细菌学治愈后,亦可发生或复发。

实验室诊断

除临床症候外,诊断麻风的主要方法是检查皮内抗酸杆菌。切割涂片(slit smear)技术现已用于世界各地。即以小刀切开皮肤,挤压该区,作成一无血区。裂口边缘以刀缘刮拭在玻片上涂布、固定,即以Ziehl-Neelsen法染色。以镜下对数积分法(1+~6+;5+=每高倍镜野抗酸杆菌100~1000)对细菌负荷作出定量评估。一般在耳垂、肘、膝和损害处,共取6份标本。此法检查简便易行,但在熟练者操作下,敏感度不亚于其他任何诊断技术。对皮肤杆菌数量更为确切的评估方法是以活检物进行,即由高倍镜野下杆菌数作对数积分,从1+~6+,对疗效反应和组织病理学分类,不失为一实用指标。细菌指数是:0=100镜野中均无菌(×100);1+=100镜野中杆菌数1~10;2+=杆菌数1~10(10×镜野);3+=杆菌数1~10(每镜野);4+=杆菌数10~100(每镜野);5+=杆菌数100~1000(每镜野);6+=杆菌数>1000(每镜野)。

有一种皮肤试验,可以区分有免疫学反应(类结核型)和无反应(瘤型)两极病变。即注射由受染犰狳制备的加热死菌粗制抗原,类结核型病人3~4周后大多会出现硬结,产生肉芽肿。瘤型麻风病人虽经有效化疗,很久以后对抗原可能仍无反应。血清学试验检测抗麻风杆菌水平,对细菌丰厚的瘤型病人甚有助益,而对寡菌的类结核型病人则否。但需注意,很多交叉反应抗原表位,可能与其他分枝杆菌相同,这是结果评 估和鉴别诊断时必须考虑到的。酶联免疫吸附法(ELISA)能识别酚糖脂上的糖成分,这是对麻风杆菌唯一具有特异性的分子,瘤型麻风时阳性,类结核型则否;开始化疗后减少。瘤型麻风病人有多克隆性高丙球血症(polyclonal hypergammaglobulinemia),循环中有急性期反应物(如C反应蛋白)和免疫复合体。约10%病例对梅毒出现假阳性反应,30%有冷球蛋白血症(cryoglobulinemia)。

组织病理学和免疫病理学

微观组织检查,在临床各型麻风的诊断和分类都起主导作用,所用分类规范是Ridle和Joplin提出的。从一端的类结核型(TT)到另一端瘤型(LL)。共分出5类,包括界线型(BB)以及界线类偏类结核型(BT)和界线类偏瘤型(BL)。本书着重讨论极端型,中间型表现另见专业教科书。

皮肤损害

类结核型麻风

TT斑块取材活检,苏木精伊红染色,可见真皮单核白细胞浸润厚重,排列为发育完整的肉芽肿,大量淋巴细胞分布在肉芽肿性反应的其他成分间及其周围,包括巨噬细胞衍生的类上皮细胞和langhans型多核巨细胞(图343-1)。浆细胞亦偶见,但粒细胞很少。真皮浸润中,有相当数量出示抗原的langhans细

胞。单克隆抗体染色显示大多数淋巴细胞都是 T 细胞,而 CD4⁺"辅助性"表型则超过 CD8⁺"抑制性胞毒性"细胞。真皮浸润处的披覆表皮增厚 2~3 倍,有些角质形成细胞(keratinocytes)增大,细胞表面有大量 MHC Ⅱ类决定簇。这是对真皮产生 IFN-γ 作出的局部反应,并有角质形成细胞和其他类型细胞表达 IFN-γ 诱导的其他分子。切片抗酸染色能见到巨噬细胞内的个别杆菌或其残余。BT 损害亦与此相似,唯抗酸杆菌更易发现。

瘤型麻风

瘤型麻风(lepromatous leprosy)与 TT 损害不同,只有少量淋巴细胞,并以 CD8⁺表型为主,散见于由

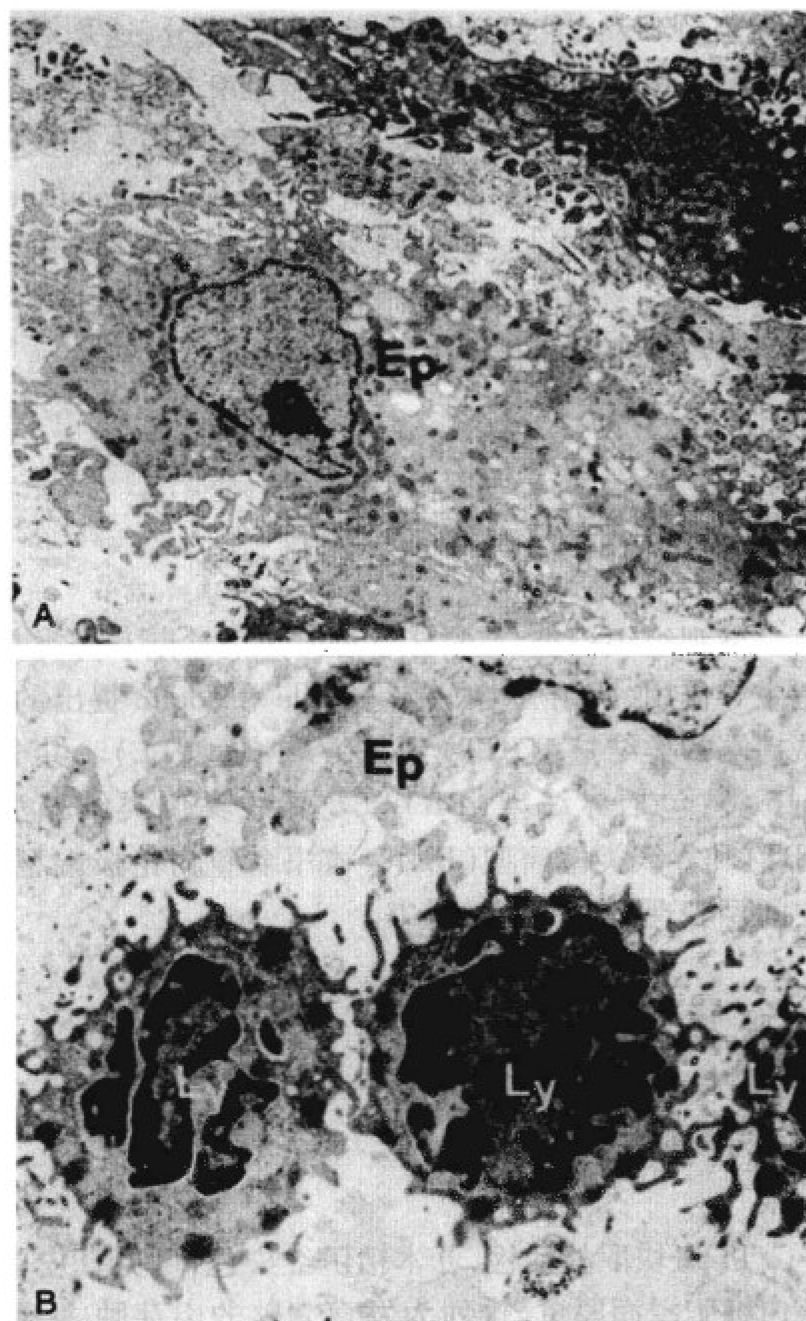


图 343-1 类结核型麻风病人皮肤肉芽肿组织的透视电子显微照相。A,肉芽肿含大型类上皮细胞(Ep),胞质中有多个细胞器(×4500)。B,可见 3 个淋巴细胞(Ly)和一个类上皮细胞(×9000)。

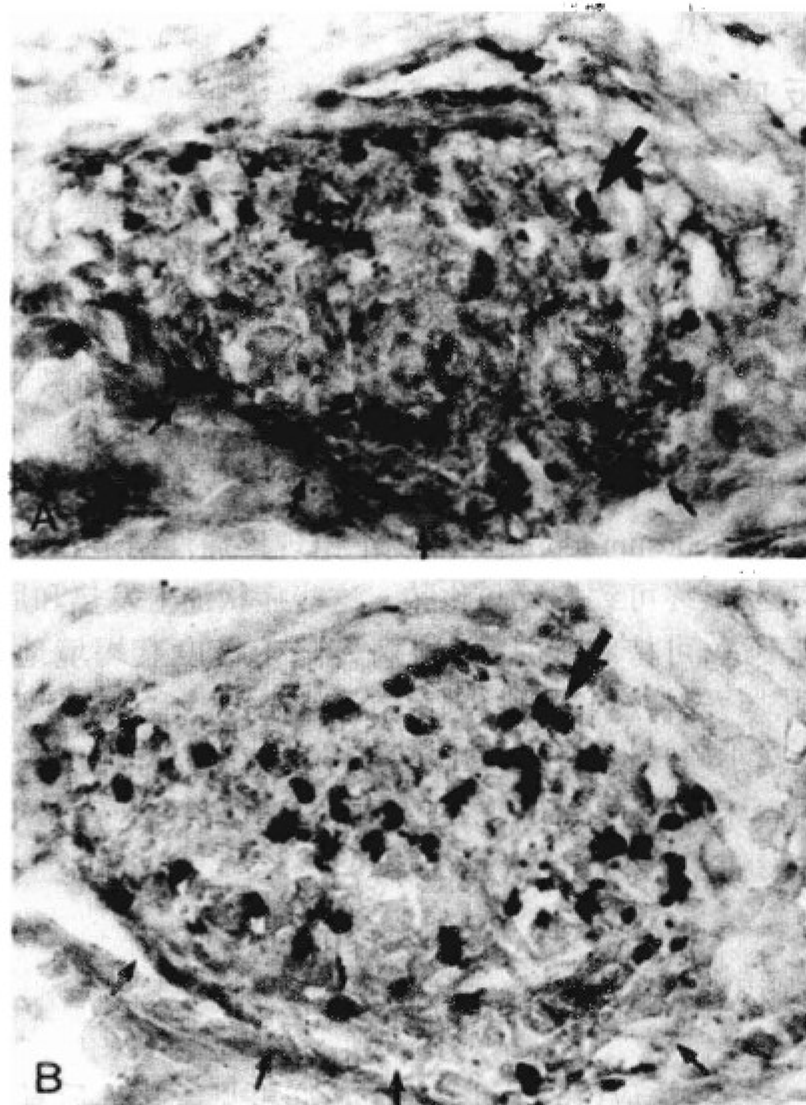


图 343-2 瘤型麻风的皮肤损害。系列冰冻切片 Leu 3 染色(抗 CD4 辅助性 T 细胞亚群)(A)及 Leu 2 染色(抗 CD8 抑制/胞毒性 T 细胞亚群)(B)。炎症性浸润中(小箭头)T 细胞甚少。CD4⁺亚群细胞数(A 中大箭头)比 CD8⁺亚群数(B 中大箭头)少。免疫过氧化物酶,苏木精复染(×200)。

真皮细胞和胶原构成的背景中(图 343-2)。巨噬细胞的胞质常发白而呈泡沫样,可有大量麻风杆菌猬集,是为"球体"(图 343-3)。电镜下这些细菌都在胞质的大空泡内,包埋在含酚糖脂的透明基质内。嗜锇杆菌残余与结构完整的细胞偕在(图 343-3)。每克皮肤含菌量可达 10^9。真皮中无 Langhans 巨细胞及 Langerhans 树突细胞,其上表皮薄而萎缩,表面亦无 MGC Ⅱ类抗原。LL 含菌丰富的疏松浸润几见于所有皮区,受染巨噬细胞周围可见胶原束。

末梢神经损害

类结核型麻风

杆菌含量稀少的肉芽肿性反应,伴有神经束的明

显破坏,后期可使神经干发生干酪性坏死。大量T细胞和单核吞噬细胞使细胞束膜(perineurium)受到破坏,而使Schwann细胞及轴突等物损坏。到皮肤损害明显时,神经损伤及感觉缺失皆已发生。TT时神经损害发生机制仍未明了,当与CMI及肉芽肿性反应有关。

瘤型麻风

大多数位居皮下的神经干,神经束膜内和周围的Schwann细胞及巨噬细胞内,都能见到很多细菌(图343-4)。神经损害虽比TT相对为慢,但更广泛也更隐匿。神经损害中淋巴细胞则为数甚少或无。Schwann细胞也能摄取麻风杆菌,充当其复制宿主(图343-4)。

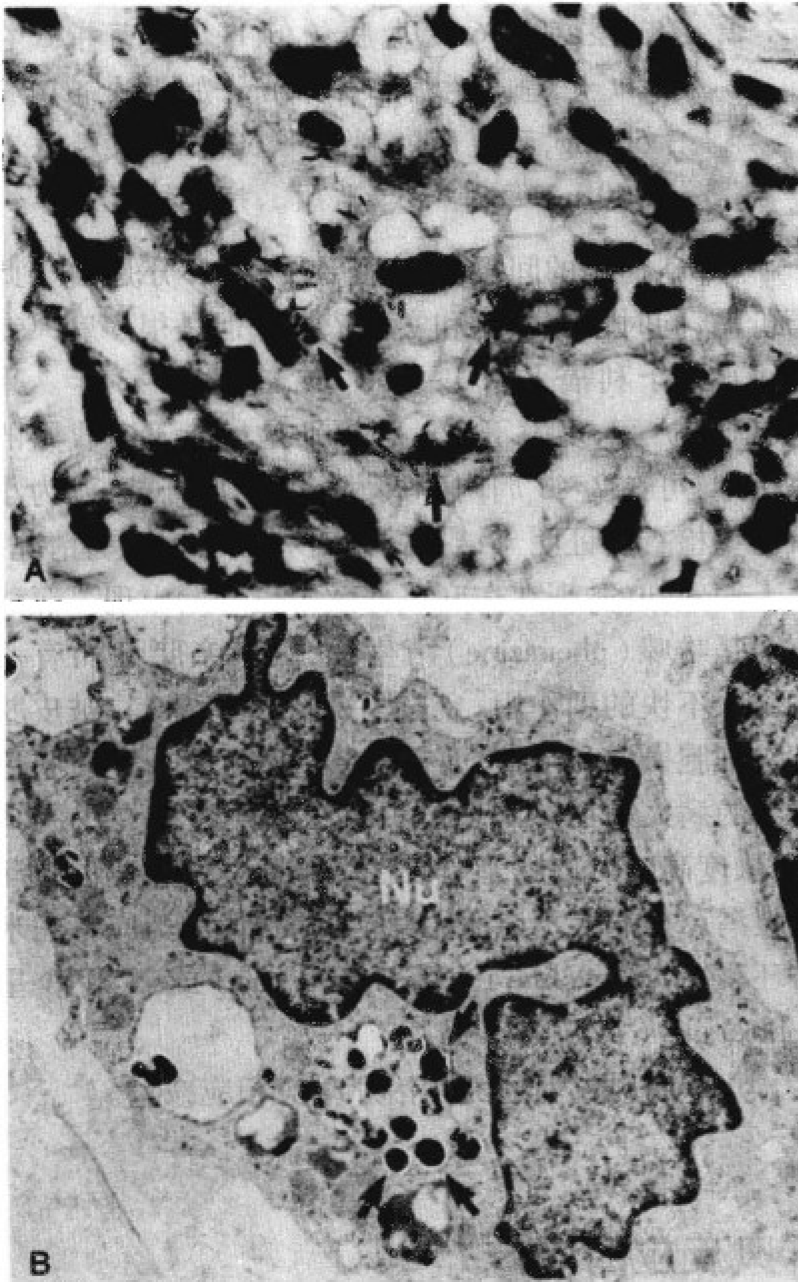


图343-3 瘤型麻风的皮肤损害。组织切片抗酸染色(A)和有麻风杆菌进入的泡沫样巨噬细胞透视电子显微照相(B)(箭头)。吞噬细胞核大,很多光学和电子透明空泡,内含黑染细胞(A,×500;B,×9000)。Nu=核。

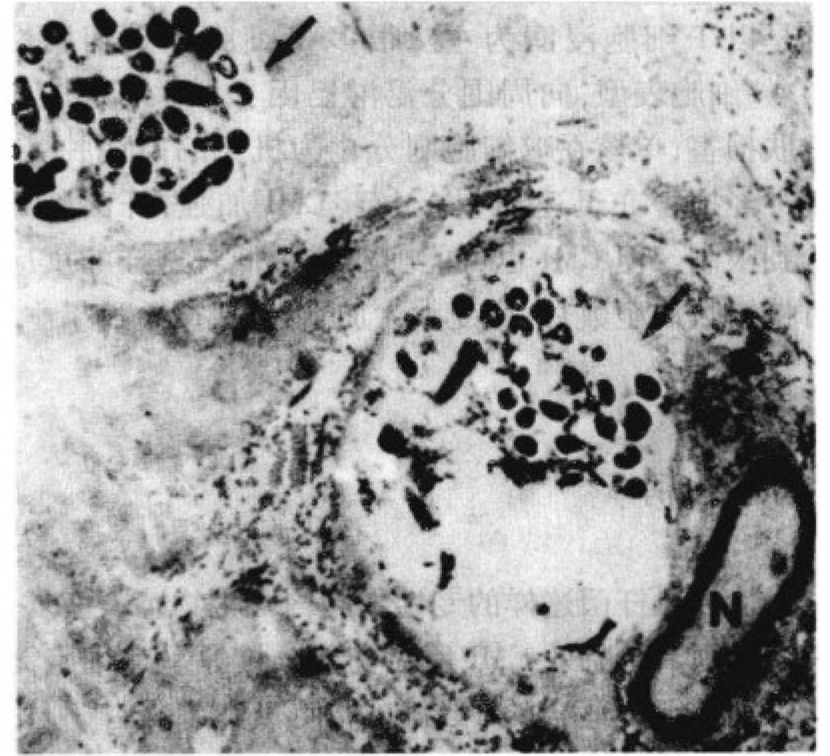


图343-4 瘤型麻风病人皮肤损害中末梢神经浸润的透射电子显微照相。可见有髓神经元(N)和感染两个麻风杆菌的Schwann细胞(箭头)(×9000)。

其他脏器

瘤型麻风损害,还可见于淋巴结、肝、脾、骨髓、内分泌器官和眼。它们虽也有感染杆菌的巨噬细胞,但不被认为是感染的重要部位。未经治疗的多菌性损害,经常性菌血症的抗酸菌量为10^5/mL,都在单核细胞内,故全身麻风杆菌总负荷可达10^{12}。

反应状态的损害

麻风性结节性红斑

检查麻风性结节性红斑(ENL)的皮肤结节,可见大量中性粒细胞和单核细胞的混合性白细胞浸润以及组织坏死。免疫复合体明显,真皮动脉和静脉为全血管炎。这些都是引起组织损害的广泛性急性炎症性反应的特征。还能发现TNF-α及其他单核细胞因子诱导的细胞表面抗原。

逆转反应

对麻风杆菌抗原只有部分反应的BT、BB或BL病人,经过数月治疗后,有时发生一种增级反应(up-

grading reaction),但与 ENL 不同,进入原有损害部位的是以 T 细胞浸润为主。很多 T 细胞都是辅助性 $CD4^+$ 细胞表型,向周围分泌淋巴因子。T 细胞进入皮肤损害,单核吞噬细胞则分化为机化的肉芽肿,末梢神经损害亦迅速加重。由于 CMI 加强,杆菌破坏受到限制。但 CMI 也可能削弱或减低。这样的反应可持续数周至数月,病变大为加重,造成严重后果。

发病机制

从麻风杆菌这样的专性细胞内寄生物感染恢复,宿主必须具备有效 CMI 反应功能。抗原呈递细胞需能识别并征集适合的 T 细胞,促使 T 细胞兴奋、分化和复制。辅助性 T 细胞合成并分泌各种激素样淋巴因子,增强单核细胞和巨噬细胞的杀菌作用,对周围的其他细胞如角质形成细胞、内皮细胞、成纤维细胞等,也有激发作用。由此导致 T 细胞发育,为抗原特异性和 MHC Ⅱ类或Ⅰ类限制性。它们同天然杀伤(NK)细胞和经淋巴因子激活的杀伤(LAK)细胞一起,都是作用强烈的特异和非特异性胞毒性效应细胞。瘤型麻风时,因无局部淋巴因子生成,杆菌在巨噬细胞内繁殖,此时巨噬细胞既不杀死杆菌,也不被淋巴因子激活。要改变细胞内这片培育沃土,宿主必须破坏已为杆菌寄生厚重的巨噬细胞,把内容物排放到细胞外区间。再由新迁移到这里的单核细胞在淋巴因子帮助下,吞噬、杀死麻风杆菌,并使之降解。这种情况只见于类结核型麻风,而瘤型麻风时是无能为力的。

治疗建议

治疗麻风最常用的药物是 4,4′-二氨二苯砜(4,4′-diaminodiphenylsulfone)即氨苯砜(dapsone,DDS)。由于抗氨苯砜菌株已广泛出现,故所有病人现皆接受多药治疗。具体选用何药及何种治疗方案,视氨苯砜敏感菌株的存在和病人所在地理区位而定。

美国近来提出的修订方案是:

1. 寡菌型 TT 和 BT 类
   a. 氨苯砜敏感的麻风杆菌:氨苯砜每日 100 mg,利福平每日 600 mg,共 1 年。
   b. 氨苯砜耐药麻风杆菌:以氯法齐明(clofazimine)代替氨苯砜,剂量为每日 50～100 mg。
2. 多菌型 BB、BL 及 LL 类
   a. 氨苯砜敏感及氨苯砜耐药麻风杆菌:氨苯砜每日 100 mg,利福平每日 600 mg,氯法齐明每日 50 mg,疗程 2 年。

检查氨苯砜敏感性,需作小鼠足垫试验,但只能在专门机构完成。

1982 年世界卫生组织(WHO)为第三世界控制麻风项目提出的改良方案,是根据实际情况考虑的,包括切割涂片条件和财力限制问题:

1. 寡菌型病变:6 处皮肤杆菌指数皆为 0,每日氨苯砜 100 mg,无需监视用药。利福平 600 mg,每月 1 次,监服。疗程 6 月,以后停药。
2. 多菌型病变:6 处皮肤任何 1 处杆菌指数在 1+以上,氨苯砜每日 100 mg,加氯法齐明每日 50 mg,不监服。利福平 600 mg 及氯法齐明 300 mg 每月 1 次,监服。疗程持续 1 年。

WHO 提出的间歇性利福平治疗,部分是由于此药价昂,同时也有临床和实验依据。但是很多麻风专家每日给予利福平 450～600 mg,持续 2～3 年。采用 WHO 方案,复发不多。利福平是最能迅速收效的杀菌剂,可在 2～3 周内歼灭大多数麻风杆菌,已为小鼠足垫检查所证明。结核杆菌对利福平耐药的情况,是人们熟知的,现在在麻风杆菌中也开始出现。氯法齐明是吩嗪(phenazine)衍生物,因其亲脂性而有一些令人不快的副作用。它是一种紫红色染料,被皮肤巨噬细胞摄取和浓缩,而使皮肤色素沉着。这对肤色浅淡的病人是很感不适的。氯法齐明还能在小肠沉积,浓度高时可使肠管节段性增厚而发生痉挛性腹痛及腹泻。如病人不愿服用氯法齐明,代用药应考虑米诺环素(minocycline)(每日 100 mg)或氧氟沙星(ofloxacin)(每日 400 mg)。

儿童麻风以上述药物治疗时应相应减量。

麻风反应的治疗

麻风性结节性红斑

麻风性结节性红斑(ENL)急性起病时可甚轻微,

只需给予水杨酸盐或其他环氧合酶抑制剂。严重发作时需大量应用皮质激素(如泼尼松每日60~80 mg),并尽快抽减。但常因此而更加剧,仍需反复用药。对严重ENL有一特别适用的药物:沙利度胺(thalidomide),为TNF-α的选择性抑制剂。始量200 mg每日2次,以后抽减为50~100 mg/d。沙利度胺是强烈致畸剂(teratogen),孕妇尽量不用。氯法齐明亦可用于ENL,但须经4~6周才能收效。有些病人的ENL,沙利度胺收效亦差,可用泼尼松或氯法齐明,亦可二者合用。

逆转反应

这种由细胞介导的反应,慢性经过,可能损害神经,需用大剂量皮质激素,并对末梢神经状况深入检查、评估。沙利度胺不可用于此症,但氯法齐明配合皮质激素,可使泼尼松更快抽减。

其他并发症

在麻风专科医院,已有很多手术方法,帮助矫治垂足、手畸形、睫或眉脱失(madarosis)、兔眼(lagophthalmos)等畸形。成形手术可取代鼻中隔,协助大型足底溃疡的闭合。个别男子乳腺发育的病人,亦需切除腺组织。末梢神经寒性脓肿(cold abscess)致使疼痛剧增、功能丧失时,亦需立即手术减压。

预后

类结核型麻风常为自限性,化学治疗收效良好。但神经损害是不可逆的。瘤型麻风时,如病人在治疗中保持良好合作,经长期多药治疗,亦可使病情不再发展。建立公卫基层机构,督促病人服从治疗,按时服药,是达到有效治疗的关键。由于坚持治疗不够而致复发的情况实屡见不鲜。

预防

加强公众教育,使心存疑义者了解麻风的本质,药物治疗确能治愈此症。一旦从家中发现一例,所有接触者都应进行周密体检,可疑损害应做活检。16岁以下儿童,发生接触传染的风险大得多。因此对他们应考虑预防性应用氨苯砜。疫苗试验已在WHO主持下进行,即在非洲、亚洲和印度一些高发区接种卡介苗,有时加用加热杀死的麻风杆菌或其他分枝杆菌。但有迹象显示:单用卡介苗即可使麻风的发生减少。

推荐阅读

Cole ST, Eiglmeier K, Parkhill J, et al. Massive gene decay in the leprosy bacillus. Nature, 2001, 409: 1007-1011.

分析麻风杆菌基因组及其对该菌生命方式的影响。

Hatta M. Epidemiology of leprosy: Molecular, biological, and immunological approach. Adv Txp Med Biol, 2003, 531: 269-278.

从分子、生物和免疫学角度讨论麻风的流行病学,强调与麻风接触是发生麻风的主要决定因素。

Jardim MR, Antunes SL, Santos AR, et al. Criteria for diagnosis of pure neural biopsy. J Neurol, 2003, 250: 806-809.

讨论单纯神经活检对麻风的诊断价值,认为聚合酶链反应结合临床和神经检查可以确诊。

Pessolani MCV, Brennan PJ. Molecular definition and identification of new proteins of *Mycobacterium leprae*. Infect Immunol, 1996, 64: 5425-5427.

讨论麻风杆菌蛋白及其性质。

Rambukkana A, Yamada H, Zanazzi G, et al. Role of alpha-dystroglycan as a Schwann cell receptor for *Mycobacterium leprae*. Science, 1998, 282: 2076-2079.

麻风杆菌是以α-肌营养不良聚糖为Schwann细胞受体感染末梢神经的。

Smith WC. International Leprosy Congresss 2002—lessons learned. Lepr Rev, 2003, 74: 7-10.

2002年国际麻风大会的启示。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,张江华,杨婷 校)

第 344 章
尿路感染

Ragnar Norrby

定义

本章讨论的感染，特征是正常应无细菌的尿中有细菌或真菌移生。尿路感染（urinary tract infection；UTIs）包括无症状细菌尿（asymptomatic bacteriuria），膀胱炎（cystitis），肾盂肾炎（pyelonephritis），尿路脓毒症（urosepsis）等。由沙眼衣原体、解脲支原体和淋球菌所致尿道炎以及前列腺炎、肾结核等，则不在本章讨论，但会在鉴别诊断时提及。

界定和分类

上世纪 50 年代，Kass 已对伴有和未伴有细菌移生的膀胱尿（指膀胱导尿取样有细菌生长）进行过研究。他界定的**有意义或显著菌尿**（significant bacteriuria）是指连续两次中尿（midstream urine）取样（排尿时弃去首、尾部分的尿样）每毫升菌落形成单位（CFU）$\geqslant 10^5$（1 CFU = 琼脂平板上形成菌落的菌细胞数$\geqslant$1）。以后这个定义又被修订，有意义菌尿也被重新界定，以使诊断操作的敏感性和特异性达到最佳水平。现在对有单纯（无并发症）膀胱炎症状（见后文）的妇女，有意义菌尿给出的定义是每毫升"中尿"$\geqslant 10^2$ CFU 加脓尿（每 mm^3 尿中白细胞数$\geqslant$5）。女子无并发症肾盂肾炎和 UTI 男子有意义菌尿指每毫升尿液$\geqslant 10^4$ CFU 加脓尿；有并发症 UTI 时则为每毫升尿液$\geqslant 10^5$ CFU，伴有或不伴有脓尿。

根据感染类型、有无症状、复发倾向和并发症之有无对 UTI 进行分类（表 344-1），是有重要临床意义的。复发性感染又可分为新菌株再感染和原先感染时同样菌株所致复发。复杂因素是指有助于菌尿发生和保持或使 UTI 涉肾预后较差的宿主因素。最常见情况见表 344-2。

表 344-1

尿路感染的分类

尿路感染类型	膀胱炎
	肾盂肾炎
	无症状菌尿
症状	有症状
	无症状
复发	散发性（UTI≤1/6 个月及≤2/年）（次）
	复发性（UTI≥2/6 个月或≥3/年）（次）
	复发
	再感染
复杂因素	无
	有（见正文）

UTI = 尿路感染。

表 344-2

复杂菌尿的宿主因素

转归	因素
有助于菌尿的发生和保持	排尿后膀胱残尿
	生理性
	神经病因性膀胱
	前列腺肥大或肿瘤
	尿道尿流不畅
	狭窄
	异物
	导尿管
	结石
	肿瘤
	绝经后阴道黏膜萎缩
	膀胱输尿管反流
	解剖缺陷
	妊娠
UTI 涉肾预后较差	儿童时期肾盂肾炎
	糖尿病性肾病
	恶性高血压
	慢性肾盂肾炎

UTI = 尿路感染。

发病机制

多数病人的UTI都是粪便中能在有氧情况下生长的细菌向尿移生所致。尿中如有厌氧菌如脆弱拟杆菌(*Bacteroides fragilis*)生长,即表明肠与尿路已有沟通,如少数肠与肾脏尿路成瘘和涉及肠的尿路重建手术后。尿中有真菌生长,见于膀胱插管的病人,免疫缺损时它处感染的念珠菌亦可血行播散入尿。

女子移生到尿道周围的细菌,也可能到达尿道远端。绝经后阴道黏膜萎缩,阴道菌丛改变,以及性事活跃的妇女应用隔膜和杀精剂等,也会使尿路致病菌大量移生的风险增加。性交也可使阴道的尿道旁区和尿道远端菌量增多,而使菌尿的风险增加。

正常男子尿道末端与膀胱相距甚远,上行迁移难以到达。因此男子发生菌尿,都应认为异常,男子不会发生无并发症的感染。但在尿流失常的情况下,如尿道狭窄或梗阻(如因前列腺肥大)以及膀胱插管时,细菌经尿道转移到膀胱也是可能的。

女子尿道短,因此健康者细菌也能进入膀胱。贴附在尿路上皮的很多病原菌,就能出现这样的转移。像大肠杆菌等菌细胞,就可以其菌毛(fimbriae)贴附尿道和输尿管黏膜细胞的α-D-(Gal-4)-β-D-Gal受体(Gal=半乳糖,即血型P),很易发生菌尿,进而转移至肾。这种贴附的重要性还在于它能促使黏膜细胞释出白介素-6和白介素-8等细胞因子,分别引起发热和促使血中C反应蛋白增多,调集白细胞。缺乏细菌贴附受体即无P血型的人,发生急性肾盂肾炎似较难。但对复杂UTI病人,细菌贴附的重要性似较低。

细菌其他毒力因子如大肠杆菌的O抗原和K抗原,在UTI发生机制上起何作用,尚未充分明了。

细菌到达膀胱后,膀胱排空不全即如有残尿存在,也有利于菌尿的发生。如残余尿量为10 mL(这在健康男子中不算少见),细菌就能在尿中生长,因为大肠杆菌繁殖时间是20分钟,而正常尿流量是60 mL/min。

菌尿由膀胱经输尿管上行进入肾盂和肾实质。有些宿主因素能助长这种转移,如输尿管或肾的解剖缺陷,膀胱输尿管反流,以及无解剖缺陷时细菌对输尿管黏膜的黏着等。约1/3肾盂肾炎病人同时伴有菌尿。

少数情况下,菌尿和真菌尿可能是细菌血行播散入肾,引起肾脓肿。因此感染灶是在肾外某一感染部位,如心内膜炎。

无症状菌尿病人,细菌常隐而不显,细菌毒力也比引起显症性感染时的细菌差。这样的微生物常能由人体正常血浆或血清杀死("血清杀菌作用")。持续性无症状菌尿时,尿中虽有大量毒力较小的细菌($\geq 10^6$ CFU/mL),也不致发生显症性UTI一事,已得到证明。但也有研究证明:孕妇和2型糖尿病者的无症状菌尿是以后发生显症性感染的强烈提示因素。妊娠常有肾盂肾炎,因为妊娠后二期常有膀胱输尿管反流。儿童和成人一样,无症状菌尿也是潜含尿路畸形的标志。

膀胱插管病人,如导尿管留置1周以上,都会发生菌尿或真菌尿。导管表面有生物薄膜形成,细菌更易生长。菌尿病人细菌由尿播散进入血流,引起尿路脓毒症,常为此前24~48小时内,撤除或更换膀胱插管所致。导管留置1周以上,塑料中软化剂已被洗脱,致使导管变硬时,更易发生这种后果。导管表面的晶体也能伤害尿道黏膜。

病原学

UTI的病原微生物,是由几种因素决定的。最常见的归纳如表344-3。妇女的社区获得性散发性无并发症感染中,大肠杆菌都是主要病原,各型显症性UTI中85%为此菌所致。在多数国家里,次常见病原是腐生葡萄球菌(*Staphylococcus saprophyticus*)(有时称微球菌〈micrococci〉),至少北欧是这样,有明显季节性,7、8月份所见无并发症膀胱炎和肾盂肾炎,40%为此菌所致,而在1、2月间发生的病例,几无此菌发现。复发性感染中,粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*),屎肠球菌(*E. faecium*),克雷伯菌(*Klebsiella* spp.),变形杆菌(*Proteus* spp.),斯氏普罗威登斯菌(*Providencia stuartii*),摩氏摩根菌(*Morganella morganii*)等较为常见。经常复发和膀胱插管病人,特别是常用抗生素的住院和疗养院所病人中,铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*),包氏不动杆菌(*Acinetobacter baumanii*),黏质沙雷菌(*Serratia marcescens*),嗜麦芽寡嗜单胞菌(*Stenotrophomonas maltophilia*)等都是重要病原。这些病人中,大肠杆菌所致感染不到50%。发现奇异变形杆菌(*P. mirabilis*)或其他变形杆菌,可能提示 病人有肾结石或肿瘤,因为这些细菌是在碱性环境下生长的。产氨微生物如变形杆菌等生

表 344-3

尿路感染的病原微生物

微生物	临床特征
革兰阴性细菌	
大肠杆菌	典型病原
肺炎克雷伯菌	常为复感
肠杆菌	常为复感及院内感染*
变形杆菌	可能提示肿瘤或结石
斯氏普罗威登斯菌	常为复感及院内感染*
摩氏摩根菌	常为复感及院内感染*
黏质沙雷菌	常为院内感染*
包氏不动杆菌	常为院内感染*
白克菌	常为院内感染*
铜绿假单胞菌	常为院内感染*
嗜麦芽寡嗜单胞菌	常为院内感染*
革兰阳性细菌	
腐生葡萄球菌	夏季最常见
金黄色葡萄球菌	可能提示感染灶在生殖泌尿道外
肠球菌	常为复感
其他革兰阳性细菌	多为污染
真菌	
念珠菌	可能提示感染灶在生殖泌尿道外

*包括医院和疗养院所。

长,也可能形成肾盂、输尿管及膀胱结石。但变形杆菌是男子包皮菌丛中常见成员,因此未环切男子和幼男解尿取样发现这类细菌,解释时即需慎重。

流行病学

计算表明:全世界每年至少有显症性 UTI 1.5 亿例次,由于很多 UTI 病人是复发性的,因此患病人数比这要少。

一份非选择性资料表明:UTI 病人中,90% 将发生膀胱炎,10% 发生肾盂肾炎。约 75% 病例的感染是散发的,25% 将复发。约 2% 病例由于具有可使菌尿发生和保持风险增高的因素,而将成为复杂(有并发症的)感染。这些病人的特点是 UTI 常见复发。如果把可使肾感染加重的因素包括进来,发生复杂感染的频率约为 8%。

生活中,极幼男孩发生 UTI 的稍多于极幼女孩,这是由于男孩中有尿道畸形的比女孩多。儿童后期,显症性 UTI 又以女孩较多,发生无症状菌尿的也较多。之所以如此,大多是由于尿道短,但也与性虐待有关。发生显症性 UTI 最多的,是性事活跃的妇女。青年男子中细菌性 UTI 罕见,如有,常为前列腺感染所致。老人中,显症性 UTI 和无症状菌尿都常见。女子常为阴道黏膜萎缩所致,男子则为前列腺肥大或前列腺癌。

由于常做膀胱插管,使得 UTI 成为院内获得性尿路感染的最常见类型。

临床表现

膀胱炎、肾盂肾炎和尿路脓毒症的典型症状见表 344-4。

膀胱炎起病快,不到 24 小时即可出现症状。由衣原体(chlamydia),脲原体(ureaplasma)和淋球菌(gonococci)所致膀胱炎和尿道炎,如果尿道炎病人不是以尿道分泌物前来就诊,二者在临床上往往无法鉴别。膀胱炎通常情况下无热或热度极低。性事活跃的妇女,通常是在性交后 24~48 小时发生膀胱炎,特别是性交后未排空膀胱的(见后文)。膀胱炎病人一般症状存在 3~5 日。抗生素治疗并不能使病程明显缩短,治疗后菌尿也会继续存在。

肾盂肾炎(pyelonephritis)起病也快,此前先有(也可能没有)膀胱炎症状。约 1/3 病人发生菌血症。典型腰痛症状是由于肾实质发炎和水肿,服用镇痛剂如对乙酰氨基酚(acetaminophen),即可被掩盖,热度亦可减低。重要的鉴别诊断是肾结石,疼痛部位相似,但一般不发热。阑尾炎和胆囊炎也可出现腰痛,而与右侧肾盂肾炎时的情况相似。

尿路脓毒症(urosepsis)是尿中细菌播散所致,是危及生命的严重病变,通常为革兰阴性细菌引起

表 344-4

尿路感染的临床症状

尿路感染类型	典型症状
膀胱炎	排尿次数增多
	排尿时和排尿后烧灼感
	耻骨上疼痛
	血尿和浊尿
肾盂肾炎	发热
	发冷
	腰痛
	膀胱炎症状(可无)
尿路脓毒症	发热
	发冷
	脓毒性休克

的。前已提及,发生尿路脓毒症的最常见原因是膀胱插管(特别是撤管)。因此尿路脓毒症时感染不一定波及肾脏。

无并发症膀胱炎和肾盂肾炎的预后一般均佳,不致死亡,除非听容未治,发生脓毒症以致死亡。这些病人也很少继发并发症。有并发症病人,如因儿时肾盂肾炎、慢性肾盂肾炎或肾小球肾炎及其他慢性肾病所致肾瘢痕,即可因急性肾盂肾炎而使肾功能减低更甚。如前所述,变形杆菌及其他产氨菌感染可能形成结石,或使原有结石更为加剧。

尿路脓毒症病人预后不良,死亡率约30%或更高。

可使死亡风险增加的情况是高龄和潜在病变,但亦需计及抗生素治疗不当的影响。临床已经证明:革兰阴性细菌所致感染的病人,如对经验性治疗所用药物耐药,死亡率将大为增加。

诊断

本章所述各型UTI,皆须由菌尿得到证明,所用尿样已在膀胱孵育2小时以上,以利细菌生长。耻骨上穿刺取得的尿样,结果最为可靠,婴儿常以此法取样,但较大儿童和成人即很少如此。膀胱插管导尿亦佳,由此向膀胱导入细菌以后发生医源性菌尿的风险只约2%。通常作定量培养的方法是由中段尿取样。因此须对病人充分说明取样过程。男子须将包皮推上,女子须将阴唇分开。但不推荐取样前清洗生殖道的作法。排尿时,要将初尿和末尿弃去,不能取为尿样。取样后,尿样应冷藏(不是冰冻),以防细菌在送达实验室前的生长。到实验室用接种环划线法接种在琼脂板上,所用尿量已知。孵育一夜得出结果,测定样本中细菌种类和每毫克尿中细菌数。样本中如不只一种细菌,高度提示取样操作不当和污染。

以浸渍玻片法(dip-slide)可在微生物实验室外作尿的简易定量培养。即将两面都有琼脂的塑料玻片浸入尿样,或将尿样倾倒在其两面,在室温下或在简单培养箱中培养过夜,就能对菌尿作出定量评估,可靠性很高。由于革兰阴性细菌在玻片两面都能生长,而革兰阳性细菌只能在一面生长,因此此法检查,还能分出病原菌的革兰阴性和阳性。但如还须测定细菌种属和抗生素敏感性,则须将浸片送正规实验室。渍片法最适于门诊检查,特别是与实验室距离甚远时。

所有培养技术都须过夜。菌尿筛查可作亚硝酸盐试验,这是一种棒条试验,检查尿中是否有亚硝酸盐存在。除铜绿假单胞菌外,所有革兰阴性细菌都能使硝酸盐代谢为亚硝酸盐,而由纸棒上的颜色反应印证。检查快捷(<1分钟)而费用低廉。特异性很高,敏感性则有不足,因为它不能发现革兰阳性细菌感染。故不适用于复发性感染(常为肠球菌所致)和腐生葡萄球菌高发区。

按当前菌尿定义,显症性UTI病人应有脓尿(pyuria)存在。检查脓尿,最好的方法是以未经离心的尿样染色,在Bürker室中计算白细胞。另一最佳试验方法是白细胞酯酶棒条试验,敏感性高,能对脓尿作大致定量。过去的常规方法是尿样离心后计点白细胞,很不准确,故不再推荐。持续脓尿而常规细菌学培养阴性,应想到肾结核,可取尿直接镜检,并作结核杆菌培养。

所有疑为肾盂肾炎和尿路脓毒症病人,都须作血培养。每个病人至少须作两次培养。

疑为肾盂肾炎的病人,急性期放射线和超声检查一般都无何帮助。但肾盂肾炎病人疑有尿流受阻情形,则影像检查可能发现提示肾脓肿的改变。病人恢复后,应对复发性感染病人建议这类检查,以排除并发情况。通常只需做一简单肾盂造影或超声检查。但诊断膀胱输尿管反流,需用特殊影像技术。

虽然根据临床表现,即能对急性膀胱炎和急性肾盂肾炎作出比较明确的鉴别,但后者的诊断常非易事。实验室检查可能有些帮助,故不可少。急性肾盂肾炎病人C反应蛋白(CRP)增高,而急性膀胱炎则无此改变。急性肾盂肾炎病人,急性期反应有关指标迅速增加。治疗效应和复发诊断对二者鉴别也有帮助。但血沉的帮助不大,因为急性肾盂肾炎病人须经数日才会出现血沉加速。急性肾盂肾炎病人尿沉渣中常有白细胞管型。疑为急性肾盂肾炎病人退热后,检测尿渗透压浓度(osmolality),对诊断也有支持作用,肾盂肾炎病人起病后至少1月内,尿渗量都是明显减低的。事实上,禁食禁水12小时后即可取尿测定,更简便的方法是肌肉或皮下注射小量去氨加压素(desmopressin)(加压素类似物),收集注射后1~8小时尿液送检。肾浓缩功能正常的病人,尿渗量为850~1000 mOsm/L,随年龄而异。尿中抗体包被细菌(antibody-coated bacteria)印证肾盂肾炎虽有定论,但只能在科研单位运用,还有特异性和敏感性的问题,故不再推荐。

治疗

抗生素疗法

一切类型显症性 UTI 都应治疗。早期治疗膀胱炎,意在减少发展为肾盂肾炎的风险。因为就症状经历时间来说,抗生素治疗对膀胱炎病人帮助不大,无论菌尿是否持续存在,病程都约 3～4 日。肾盂肾炎病人早期治疗则可减少症状存在时间,清除肾实质中微生物,减少感染播散入血的风险。

由于证实微生物病原和测定药敏性,至少需要 1 天(往往是 2 天以上),因此多数病例只能以经验疗法开始治疗。在抗生素选择上,经治医生对药敏态势的了解就是至关重要的。这样的信息,只能从当地近期对相关病人尿中微生物的监测中得到。如果病人是散发性无并发症膀胱炎或肾盂肾炎的妇女,就要参照门诊散发性 UTI 的监测资料;如果是住院病人,又是院内获得性肾盂肾炎,就须参照医院最好是病人获致感染科室的监测结果。全国和国际性大范围监测研究结果,对个别病人治疗时的抗生素选择意义有限。还有一点也要引起重视,即有关抗生素药敏性的监测,往往是根据各实验室对常规样本的检测结果。而在大多数经济支持还很受限的医保系统中,往往是在病人感染治疗中发生什么异常情况如治疗失败或治

表 344-5

治疗膀胱炎的抗生素

抗生素	剂量和疗程
甲氧苄啶	100～150 mg q12h 共 3 日
甲氧苄啶/磺胺甲恶唑	80/400 mg q12h 共 3 日或 320/1600 mg 1 剂
呋喃妥因	50 mg q8h 共 5～7 日
阿莫西林/克拉维酸	250 mg(阿莫西林量)q8h 共 5～7 日
头孢呋辛酯	250 mg q8h 共 5～7 日
头孢泊肟丙酯	200 mg q8h 共 5～7 日
头孢克肟	400 mg qd 共 5～7 日
头孢布烯	400 mg qd 共 5～7 日
头孢丙烯	250 mg qd 共 5～7 日
诺氟沙星*	200 mg q12h 共 7 日
环丙沙星*	100 mg q12h 共 7 日
左氧氟沙星*	250 mg qd 共 7 日
磷霉素	400 mg 1 剂疗法

*只用于复发及有并发症膀胱炎。

注意:表中所载剂量,是肾功能正常的成人剂量。如因肾内感染、其他肾病或高龄致有肾功能障碍,应考虑减量。

后复发时,才会取样送检。因此大量监测中出现耐药性虚高的现象决非鲜见。

治疗膀胱炎的抗生素可能选项见表 344-5。所用抗生素必须是由肾排出的,这样才能在肾实质和尿中达到高浓度。由于这类感染极为常见,又不存在死亡率问题,因此用药极为安全。治疗时间视抗生素类型而异。甲氧苄啶(TMP),甲氧苄啶－磺胺甲噁唑(TMP-SMZ),氟喹诺酮类等,都能作用于尿道旁菌丛和粪中菌丛,可使尿路病原菌数量大为减少。因此,以这些抗生素治疗散发性膀胱炎,用药 5～7 日并不比用药 3 日疗效更好。β-内酰胺抗生素和呋喃妥因(nitrofurantoin)一般消除时间短,对正常尿道旁和粪中菌丛的作用程度是不同的,因此用药 5～7 日,可使菌尿消除率增高。1 剂疗法只限大剂量 TMP-SMZ 和磷霉素(fosfomycin),后者实际上只 1 剂疗法被获准应用。这样的治疗似比数日疗法更为可取,但因病人症状通常都有 3 日,故 3 日疗法似更易为病人认可。但对复发性或有并发症膀胱炎,治疗至少须达 7 日。

氟喹诺酮类不推荐为散发性膀胱炎的常规疗法,尽管在很多病例中已证实有效,只需以较小剂量用药 3 日,大剂量甚至可望 1 剂而愈。原因是如在膀胱炎时广泛应用,可能发生用药过滥和耐药性的问题。

一再发生膀胱炎的病人,及早自行用药有时亦甚有益,但需让病人对此有充分了解,并能切实遵嘱服药。如症状发生后很快用药,短程治疗似即可使症状迅速缓解,甚至可能 1 剂收效。

肾盂肾炎的抗生素治疗,主要需决定病人是否要以抗生素注射开始治疗,以及患者一般情况如何,能否以口服治疗毕其全程。适用于肾盂肾炎治疗的抗生素见表 344-6。青霉素和头孢菌素类口服制剂,除用于抗生素注射的后续疗法外,皆不可用。以注射药物开始治疗,一般 24～48 小时后即可渐改为口服疗法。治疗时间仍建议 14 日,但近来资料表明无并发症肾盂肾炎病人,治疗 7 日即足收效。

如病人一般情况允许,只有氟喹诺酮类和 TMP-SMZ 可用作肾盂肾炎的起始口服治疗。但二者对孕妇都不适合,因此妊娠期间肾盂肾炎应以抗生素注射治疗,最好是头孢菌素,再渐改为口服治疗。

插管导尿病人的菌尿不应治疗,除非已有系统感染证状即发热。因为插管病人的无症状菌尿如用抗生素,势将发生细菌多重耐药和难以治疗的选择性结果。

真菌尿可用氟康唑(fluconazole)400 mg 每日 1 次,次日起改为 200 mg 每日 1 次共 7～14 日。插管病

表 344-6

治疗肾盂肾炎的抗生素

用药途径和抗生素	剂量	说明
注射		
头孢吡肟	2 g q12h	院内感染*
头孢噻肟	1 g q12h	社区获得性感染
头孢他啶	1 g q12h	院内感染*
头孢曲松	2 g qd	社区获得性感染
头孢呋辛	750 mg q8h	社区获得性感染
阿米卡星	15 mg/kg qd	监测肾功能
庆大霉素	4.5 mg/kg qd	监测肾功能
奈替米星	4.5 mg/kg qd	监测肾功能
妥布霉素	4.5 mg/kg qd	监测肾功能
环丙沙星	200 mg q12h	
左氧氟沙星	250 mg qd	
TMP-SMZ	160/800 mg q12h	社区获得性感染
口服		
阿莫西林/克拉维酸	500 mg(阿莫西林量)q8h	只限逐步替代
头孢泊肟丙酯	200 mg q8h	只限逐步替代
头孢呋辛酯	250 mg q12h	只限逐步替代
头孢克肟	400 mg qd	只限逐步替代
头孢布烯	400 mg qd	只限逐步替代
头孢丙烯	250 mg qd	只限逐步替代
诺氟沙星	250 mg q12h	
环丙沙星	100 mg q12h	
左氧氟沙星	250 mg qd	

*包括医院和疗养院所。

注意:表中所载剂量,是肾功能正常的成人剂量。如因肾内感染、其他肾病或高龄致有肾功能障碍,应考虑减量。

人的真菌尿,只有发生显症性 UTI 时才予治疗。

对病人的建议

很多措施能使 UTI 复发风险减少,已是人们熟知的。最重要的是建议性事活跃妇女,性交后迅速排尿。这样就能把尿道远端数量增多的细菌冲洗掉。另一实用建议是让复发性 UTI 病人把排尿时间增加 1~2 倍,也就是每次排尿时在排空膀胱上作出更多努力,以使残留尿量减少。过去主张增加饮水量,也许是鉴于老磺胺药发生结晶尿的风险。其实增加尿量并无明显好处。

预防

抗生素预防 UTI,现已大加限制。有一种情况现仍作此建议,即孕妇的无症状菌尿。因此妊娠期间需定期筛查菌尿。另一类已提出要作菌尿筛查和预防的是糖尿病人,特别是 2 型糖尿病时。

UTI 屡见复发的人,有时也会进行预防,特别是无明确可治的并发症存在时,这些人每日睡前可予 1 剂呋喃妥因(50~100 mg),也可用甲氧苄啶(150~200 mg)。

插管导尿病人,不应以抗生素预防,否则只会引起对所用抗生素的选择性耐药。

绝经后阴道黏膜萎缩并有复发性显症性 UTI 妇女,应考虑口服或阴道用雌激素的补偿疗法。它可使阴道和尿道旁恢复正常菌丛,从而减少显症性 UTI 的发生。

随访

散发性无并发症膀胱炎病人无需随访。显症性复发、肾盂肾炎和有并发症 UTI 则需随访。有些可能要考虑的检查项目见表 344-7。随访培养很重要,因为肾盂肾炎病人虽不发热,菌尿仍可持续存在,并使肾脏遭受损害。

表 344-7

尿路感染病人(不包括膀胱炎)的随访处置

处置	说明
尿培养	所有肾盂肾炎病人,复杂感染,或多次复发病人;治疗后 4~5 日及 3~4 周
脓尿试验	皆与培养一起做
C 反应蛋白	肾盂肾炎治疗后 4~5 日及 3~4 周
放射或超声检查	复发性感染病人肾盂肾炎后排查儿时感染所致瘢痕,排除并发症
血清肌酐	老人治疗前检查;肾盂肾炎病人治疗后 3~4 周
尿渗量	疑为肾盂肾炎时确诊用

推荐阅读

Fihn SD. Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. N Engl J Med, 2003, 349: 259-266.
妇女无并发症尿路感染的实用综述。

Hooton TM, Scholes D, Stapleton AE, et al. A prospective study of asymptomatic bacteriuria in sexually active young women. N Engl J Med, 2000, 343:992-997.
作者等的前瞻性研究证明性事活跃少女的中无症状菌尿常见,很少为持续性,以后可能成为显症性感染。
Kvieger JN. Urinary tract infections: What's new? J Urol, 2002, 168:2351-2358.
尿路感染综述。
Stamm WE, Norrby SR. Urinary tract infections: Disease panorama and challenge. J Infect Dis, 2001, 183 (Suppl 1): S1-S4.
尿路感染的流行病学、诊断和处理评述。

(王贤才 译;宁敏磊,杨婷 校)

第345章

性传播疾病及其常见综合征总论

Michael F. Rein

定义

性传播疾病(sexually transmitted disease;STD)是由生物学情况不同的微生物引起的一类不同疾病,放在一起讨论,是因为性接触在整个流行病学上都有明显的统计学和临床意义。性传播在这些感染中的确切作用还不尽相同,有些是在传播中起主要作用,如淋病和衣原体感染,有些则要差得多,如乙型肝炎,而像外阴阴道念珠菌病等,性接触在传播上的作用一般是不明显的。有些情况如细菌性阴道病,性接触究竟起何作用,仍未充分肯定。

这些微生物依靠性接触传播,是由于:(1)很多微生物像苍白密螺旋体(梅毒螺旋体)(*Treponema pallidum*)和阴道毛滴虫(*Trichomonas vaginalis*)在外界生存能力有限,对干燥很敏感;(2)有些病原体如淋病奈瑟菌(淋球菌)(*Neisseria gonorrhoeae*)和沙眼衣原体(*Chlamydia trachomatis*)只能在某些特定黏膜表面即成人尿道,子宫颈内膜,直肠,咽和结膜等处构成原发感染;(3)损害中所含微生物量,在这些解剖部位发生性接触时,足以传播疾病。

虽然所有这些病原体,都不是以性接触为其唯一传播方式,但是认定感染是性传播性,仍有深刻的临床意义。首先,它能立即从中确定一个STD的群体,发病风险特高,即已确诊病人的性伴们。显然,不是所有性伴都处于同等风险。因为有些性伴只有过一次性接触,而有些则可能保持经常性性关系。特定性行为,包括接触的解剖部位和使用的不同避孕方法,也能影响传播概率。损害或体液中微生物浓度在感染过程中常有改变,也会影响到传播。此外,个体易感性也不尽相同,这个问题虽未完全了解,但它确实是存在的,如以前感染过1型单纯疱疹病毒(HSV-1)的人,接触HSV-2时受到感染的可能性就较低。因此把组群统计推论到个别案例是很不可靠的,但是也应看到,已确诊的经典性STD病人中,约1/3~2/3他的异性恋性伴也能检查到很多STD。

鉴于性伴中某些病变的高流行率,因而提出**流行病学治疗**(epidemiologic treatment)的原则,是STD处理的基石。它是根据统计资料而不是具体诊断来进行治疗。某些感染(表345-1中带星号的)病人的性伴,初诊时就应给予治疗。

性传播的另一后果是**共患性**(coprevalence)。高危性行为可使所有STD的风险增加,也就是说,STD似乎是结伴而行的,故以一种性传播疾病前来就诊的病人,还要注意筛查其他性病,包括人类免疫缺陷病毒(HIV)感染。又如淋病和衣原体感染的共患性极高,因此诊断淋病的人,同时都要常规给予衣原体感染的治疗。除了流行病学共患性外,有些STD还可使感染HIV的风险增加。生殖器发炎似能使HIV合成加速,而溃疡和炎症性病变也可成为病毒入侵的门户。

最后,同时治疗性伴,才能使性病得到最好治疗,只有他(她)们全都完成治疗后,才能恢复无防护性接触。对一位性病患者进行治疗时,一定还要想到其他有关人员,他们可能是病人感染的来源,也可能是受到病人感染的继发病例。

性接触包括同性和异性性行为的性接触,涉及生殖器,口-生殖器和生殖器-肛门接触等。性接触方式有助于追查感染的解剖部位,而完整、客观的性活动史则是追查性病必需的资料。

STD仍是常见感染,但是最重要的感染中很多是不要求上报的,因此发生率和患病率所知甚少。即使是必须上报的STD(如淋病,软下疳,梅毒,性病淋巴肉芽肿等),上报数也失之过低。软下疳(chancroid)主要见于大城市,常为嫖娼所致;梅毒(syphilis)则多见于美国东南农业地区,常在卡车运行的主干道上。2000年美国总发生率已降至2.20:100 000,发生率这样低,因此美国公卫局已计划在美国"消灭"梅毒,也

表 345-1

性传播病原体及其所致综合征

微生物	综合征
细菌	
淋病奈瑟菌	尿道炎，宫颈炎，前庭大腺炎，直肠炎，咽炎，输卵管炎，附睾炎，结膜炎，肝周炎，关节炎，皮炎，心内膜炎，脑膜炎，羊水感染综合征
游动钩菌及阴道加德诺菌	细菌性阴道病
苍白螺旋体*	梅毒（多种临床综合征）
杜氏嗜血菌*	软下疳
肉芽肿鞘杆菌	腹股沟肉芽肿
志贺菌	同性恋男子肠炎
弯曲杆菌	同性恋男子肠炎
B 族链球菌	新生儿脓毒症及脑膜炎
衣原体	
沙眼衣原体	非淋尿道炎，化脓性肥大性宫颈炎，附睾炎，输卵管炎，结膜炎，沙眼，肺炎，肝周炎，性病淋巴肉芽肿，Reiter 综合征
支原体	
解脲支原体	非淋尿道炎，胎膜早破及流产?
人支原体	产后发热，盆腔炎
生殖道支原体	非淋尿道炎
病毒	
单纯疱疹病毒（HSV）	生殖器疱疹，直肠炎，脑膜炎，新生儿播散性感染
甲型肝炎病毒	同性恋男子肝炎
乙型肝炎病毒	肝炎，结节性多动脉炎，肝癌；同性恋男子中尤多
丙型肝炎病毒	肝炎，冷球蛋白血症
巨细胞病毒	先天性感染（出生时缺陷，婴儿夭亡，智力缺陷，听力丧失），单核细胞增多综合征
人乳头状瘤病毒（HPV）	尖锐湿疣（宫颈及肛周）
传染性软疣病毒	传染性软疣
人类免疫缺陷病毒（HIV）	获得性免疫缺陷综合征（AIDS）及相关疾病
原虫	
阴道毛滴虫*	滴虫性阴道炎，偶致尿道炎
溶组织阿米巴	同性恋男子肠炎
蓝氏贾第虫	同性恋男子肠炎
真菌	
白色念珠菌	阴道炎，龟头炎
外寄生虫	
阴虱*	阴虱侵染
疥螨*	疥疮

*性伴侣应做流行病学治疗。

就是说要把梅毒每年发生率减至 1000 例以下。要使这个计划落实，执业医师需对梅毒的存在保持高度警觉，早期发现，及早治疗。血清流行病学检查提示：美国青年中，约 20% 感染 HSV-2。

性传播感染的处理，麻烦在于很多都没有症状。妇女的淋病和衣原体感染大多没有症状，或没有足以使其就医的症状。生殖器疱疹中，只有约 20% 病例有典型临床表现。

常见综合征

尿道炎

伴有尿道分泌物和尿痛尿难（dysuria）的尿道炎（urethritis），一般是性传播的。非性传播的尿道炎，最常见于有糖尿病等基础病变的男子（表 345-2）。尿道炎传统上有淋菌性（GCU）和非淋性（NGU）之分。通常是根据尿道分泌物革兰染色作出鉴别。如挤压尿道即有分泌物在尿道口出现，就应涂片革兰染色，在 ×1000 显微镜下检查多形核中性粒白细胞（PMNS）和在核周聚集的革兰阴性双球菌（第 346 章）。但有这样的细菌，虽能确定淋病，还不能排除同时感染某一 NGU 病原体的可能。如未发现淋球菌，则诊断 NGU 是很可靠的。如尿道口未挤出分泌物，可以藻酸钙（calcium alginate）拭子深入尿道约 4～5 cm 处，撤出时转动拭子，所取物质置载玻片上，拭子在玻片上旋转涂布。

遗憾的是，淋球菌对很多传统疗法都已产生耐药性。现行疗法见本书第 346 章和美国疾控中心（CDC）提出的治疗原则。革兰染色不能对 NGU 病原提供特异信息，因此只能对症治疗。有关 NGU 的适当治疗，见表 345-3。GCU 和 NGU 诊断，要求对女性

表 345-2

非淋性尿道炎病原

性传播	非性传播
沙眼衣原体（15%～50%）	革兰阴性杆菌
解脲脲原体（10%～40%）	腺病毒
生殖道支原体（～30%??）	微孢子虫（艾滋病）
阴道毛滴虫（1%～17%）	脑膜炎奈瑟菌
单纯疱疹病毒（原发性）（?%）	肺炎球菌??
	嗜血杆菌??
	解脲拟杆菌??

表 345-3

非淋尿道炎对症治疗●-●

药物	剂量	说明
多西环素	100 mg PO bid ×7 日	
阿奇霉素	1000 mg 1 剂疗法	
米诺环素	100 mg 睡前 ×7 日	
氧氟沙星	300 mg PO bid ×7 日	
红霉素	500 mg PO qid ×7 日	
盐酸四环素	500 mg PO qid ×7 日,或 250 mg PO qid ×14 日	
克林霉素	450 mg PO tid ×10 日	如已知为衣原体
磺胺异恶唑	500 mg PO qid ×10 日	如已知为衣原体,甲氧苄啶－磺胺异恶唑合用并无优点

和同性恋男子性伴进行流行病学治疗。由于沙眼衣原体检查阴性而不对 NGU 男子的女性性伴进行治疗是错误的。由于该病原体目前在 NGU 中还只占约 25%,因此性伴无此物不能否定治疗的需要。

治疗一般都极有效,但有些男子还会复发,而使症状持续存在。临床医师首先要由尿道分泌物涂片革兰染色检查中发现 PMN,从而确定尿道炎仍持续存在。还要周密了解病史,排除复感的可能。治疗失败病例,须了解可能对初次治疗时发生耐药的微生物。以多西环素(doxycycline),米诺环素(minocyclin)或阿奇霉素(azithromycin)治疗,约 80% 病例可望收效。●,●很多对四环素类耐药的感染,对大环内酯/阿扎硝唑类(marcolides/azalides;MA)及氟喹诺酮类(fluoroquinolones;FQ)仍敏感。阴道毛滴虫对 NGU 的所有常规抗菌疗法都耐药,而对甲硝唑(metronidazole)常为敏感。四环素治疗未效的 NGU,应以甲硝唑治疗,并加一 MA 或 FQ 制品。以 MA 或 FQ 初治失败的病例,可用甲硝唑。少数初治收效的病例,并无再次性接触而又复发。这些人不会是感染沙眼衣原体或解脲支原体(*Ureaplasma urealyticum*),常规抗菌疗法治疗 4～6 周,有时仍可治愈。少数情况下,只有以小剂量抗菌药才能取得长期抑制。

GCU/NGU 妇女常以尿痛尿难和脓尿等症状联合出现。此时需与一般下尿路感染鉴别。由于性传尿道炎症状,以针对典型尿路病原体的疗法治疗常能收效,因此医生必须对 STD 保持高度警惕,特别是面对屡发下尿路症状的情况,可能是由未治性伴再次感染所致。克林霉素(clindamycin)治疗妇女衣原体感染有效。●孕妇可用阿莫西林(amoxacillin)(500 mg 共7日)。●

生殖器溃疡

生殖器溃疡病(genital ulcer disease)的鉴别诊断甚难,各种病因所致溃疡的相对频度,因地区而异。美国生殖器溃疡病的最常见病因是生殖器单纯疱疹病毒(HSV)感染,而非洲和亚洲则以软下疳相对常见。如临床表现典型,常能根据临床情况作出鉴别。生殖器疱疹(genital herpes)一般是经过 3～13 日潜伏期后出现的,最初是在红斑基础上的群集疱疹。疱疹稍带脓性,破溃后即成浅表的疼痛性溃疡,可能融合。以后溃疡结痂愈合,从开始感染到愈合,整个过程约为 2～3 周。复发时仍按此过程,但一般都只持续 5～7 日。复发性损害出现前,局部可能先有感觉异常。但以典型症候出现的,只约 20% 病例。约 60% 病人的生殖器疱疹,症状较不典型,难以想到此症。约 20% 感染者虽无症状,但也会间断性排放病毒。多数人都是从自以为不会受染的人处获致生殖器疱疹的。生殖器疱疹的治疗见第 369 章。多次显症性复发的病人,可能需长期抑制疗法。无症状者和近来有过无症状复发者中,似有约 3%～4% 时间排放病毒,从而对性伴构成风险。

感染杜氏嗜血杆菌(*Hemophilus ducreyi*)所致软下疳,是外形不整的污秽溃疡,腹股沟淋巴结肿大而有压痛,可能有波动。与 HSV 损害不同,溃疡大小常不尽同。

梅毒的一期溃疡性损害下疳(chancre),触之发硬,常无痛楚。

发展中国家的几项研究指出,从一个溃疡性损害中,可能鉴定到多种微生物。分子技术在诊断中的应用已超过培养。

女子下生殖道感染

女子生殖泌尿道感染引起的几种综合征,症状互有重合(尿痛尿难,阴道分泌物,外阴刺痒等)。一般都能通过简便临床和实验室检查作出鉴别,具体微生物也常能明确。首先必须确定感染的原发解剖部位:尿路,子宫颈内膜,还是阴道。成年妇女的宫颈内膜柱状上皮,对淋球菌、沙眼衣原体和 HSV 皆易感。发育成熟的阴道,则易感染白色念珠菌(*Candida albi-*

cans)，阴道毛滴虫，还有细菌性阴道病（bacterial vaginosis）症候。以排尿困难来说，尿道炎和膀胱炎病人感觉困难是“内里”的，而外阴阴道炎（vulvovaginitis）时常诉困难是“外在”的。宫颈炎（cervicitis）可由体检作出诊断，可见宫颈发红或质脆，分泌物一般清晰，但也可为黏液脓性。宫颈感染时，宫颈外观亦可完全正常。阴道炎（vaginitis）时阴道分泌物增多，可能与正常的微絮状不同。

阴道感染

虽然临床症候多有重合，但阴道感染病人大多仍能作出特异诊断。现在美国最常见的阴道感染是阴道细菌病（BV）。患者一般症状轻微，但亦可诉轻微阴道分泌物，或有臭味（性交后常更加重），但阴道不适感则相对为少。分泌物为均一性，可能有小泡。阴道 pH 增高（正常 4.0 ~ 4.5）。对玻片上阴道分泌物或向窥器内加 10% KOH，出现胺样鱼臭味，即“气味试验”（whiff test）。以湿片（wet mount）检查阴道排出物，可见正常杆菌性微生物丛已代之以球杆菌。有些阴道上皮细胞外覆球杆菌，使其边缘隐匿不显（“线索”细胞，“clue” cells〉）。PMN 较少。BV 妇女湿片上如有大量 PMN，提示合并感染，可能是毛滴虫或宫颈炎。

病变过程开始是正常阴道菌丛产过氧化氢的乳杆菌（lactobacilli）消失，代之以阴道加德诺菌（*Gardnerella vaginalis*）、几种厌氧菌和支原体。阴道菌丛何以发生这种改变，确切机制所知甚少。气味试验阳性，就是厌氧菌丛产胺所致。BV 不是良性感染，可能伴有生殖器上段感染（子宫内膜炎，输卵管炎），还能发生几种妊娠并发症，包括胎膜早破和早产等。治疗一般需针对厌氧菌，如甲硝唑 500 mg 口服，每日 2 次，疗程 7 日；或克林霉素 300 mg 口服，每日 2 次，疗程 7 日。现在也有这两种药物的阴道制剂，同样有效。遗憾的是即使未有性接触，也有 30% 复发。男子性伴如一直无症状，同时治疗亦无何获益，但有些多次复发的妇女，仍可受惠于性伴的治疗。由于患者即使没有性接触，也常有复发，因此性接触的确切作用，现仍未详。

外阴阴道念珠菌病（VC）也常见，应用抗生素和口服避孕剂者更多。但性传播的作用极为有限。患者常诉外阴瘙痒和不适，有时还有分泌物。阴道乳杆菌数量一般正常，故阴道 pH 一般也是正常的，这点对念珠菌病和其他阴道感染的鉴别极为重要。阴唇和阴道壁高度发红。虽然典型描述是“豆腐样”，实际念珠菌病时的分泌物常很稀薄，与其他分泌物不易区分。阴道排出物可以 10% KOH 处理，破坏其他细胞成分，使真菌更易辨认。但湿片检查只对约 50% 病例敏感，临床表现典型的妇女，不要因为未见真菌成分而不予治疗。

现在已有些供局部应用的抗真菌药，疗效大致相同。有些 1 剂疗法的治愈率，似低于较长时间的治疗。氟康唑（fluconazole）150 mg 1 剂口服，也极有效。

很多妇女都有复发性 VC 问题。对此如何处置为佳，尚无定论。重要的是消除诱因。有些妇女屡有复发，每周 1 次口服氟康唑长期抑制，仍可受益。

阴道毛滴虫感染已大为减少，也许是由于现在性事活跃的妇女中，以甲硝唑治疗 BV 的大有人在。受染妇女一般都诉阴道有分泌物，发黄或发绿，外阴刺痒。还可有“内在”或“外在”性排尿困难。阴道壁发红，有大量黄或绿色分泌物，并有很多气泡。外宫颈（宫颈阴道部）（exocervix）亦可发炎。阴道 pH 增高，但气味试验常为阴性。湿片镜检可见大量 PMN，约 2/3 病例还能见到大小与 PMN 相同的可动原虫。毛滴虫的治疗见第 400 章。对甲硝唑耐药的毛滴虫也在增多。

女子上生殖道病

输卵管炎（salpingitis）是临床重要问题，发病率高，美国每年估计有 25 万 ~ 50 万妇女患有此症。

淋球菌和沙眼衣原体能由宫颈上行至宫腔，引起子宫内膜炎（endometritis），进而波及输卵管，引起输卵管炎。衣原体性输卵管炎可很轻微，病人未必会以此求医。有些宫内器材与输卵管炎增多有关，阴道冲洗（douching）的诱因作用，已从一些资料得到支持。厌氧菌和支原体估计也有作用，特别是在慢性和复发性病例中。

临床诊断输卵管炎，是根据双手检查（双合诊，bimanual examination）时附件压痛。有时还有宫颈压痛，发热，白细胞增多，血沉加速等。只有约 70% 临床诊断能由腹腔镜检查证实。阴道超声和 CT 扫描在阐明盆腔疼痛综合征的病因上也常有帮助。

初发输卵管炎，以后约 15% 发生非意愿性不育，发作 3 ~ 4 次后，不育率约 75%。还可能合并异位妊娠和输卵管卵巢脓肿。

A 级论证文献

❶Stamm WE, et al. Azithromycin for empirical treatment of the nongonococcal urethritis syndrome in men: A randomized, double-blind study. JAMA, 1995, 274: 545 – 549.
阿奇霉素经验性治疗男子非淋尿道炎的随机双盲研究。

❷Romanowski B, et al. Minocycline compared with doxycycline in the treatment of nongonococcal urethritis and mucopurulent cervicitis. Ann Intern Med, 1993, 119: 16 – 22.
米诺环素和多西环素治疗非淋尿道炎及黏液脓性宫颈炎的比较。

❸Campbell WF, Dodson WG. Clindamycin therapy for *Chlamydia trachomatis* in women. Am J Obstet Gynecol, 1990, 162: 343 – 347.
克林霉素治疗妇女沙眼衣原体感染。

❹Crombleholme WR. et al. Amoxicillin therapy for *Chlamydia trachomatis* infections in pregnancy. Obstet Gynecol, 1990, 75: 752 – 756.
阿莫西林治疗孕妇沙眼衣原体感染。

推荐阅读

Burstein GR, Zenilman JM. Nongonococcal urethritis——a new paradigm. Clin Infect Dis, 1999, 28 (Suppl 1): S66 – S73.
有关非淋尿道炎的综述。

Centers for Disease Control and Prevention. 2002 Sexually transmitted disease treatment guidelines. Morb Mortal Wkly Rep, 2002, 51 (RR – 6): 1 – 80.
美国疾控中心发布的 2002 年性传播疾病治疗的指导性原则。

DiCarlo RP, Martin DH. The clinical diagnosis of genital ulcer disease in men. Clin Infect Dis, 1997, 25: 292 – 298.
男子生殖器溃疡的鉴别诊断,包括临床和实验室诊断方面。

LaMontagne DS, Fine DN, Marrazzo JM. *Chlamydia trachomatis* infection in asymptomatic men. Am J Prev Med, 2003, 24: 36 – 42.
无症状男子中沙眼衣原体感染情况。报道性病诊所所见 43 000 名男子中,10% 为阳性,其中 91% 曾有症状,或已知性伴为阳性。

Leitich H, Braunbauer M, Bodner-Adler B, et al. Antibiotic treatment of bacterial vaginosis in pregnancy: A meta-analysis. Am J Obstet Gynecol, 2003, 188: 752 – 758.
作者等对孕妇细菌性阴道病抗生素治疗的荟萃分析,支持对孕妇作此病的筛查和治疗,曾有早产史者,应按当前情况,给予较长疗程的口服治疗。

Rottengin J-A, Cameron DW, Garnett GP. A systematic review of the epidemiologic interactions between classic sexually transmitted diseaes and HIV: How much is really known? Sexual Transm Dis, 2001, 28: 579 – 587.
HIV 对经典性病的流行病学情况有何影响,是人们深为关切的问题,本文是对这个重要问题所作系统性评述。

Totten PA, Schwartz MA, Sjostrom KE, et al. Association of Mycoplasma genetalium with nongonococcal urethritis in heterosexual men. J Infect Dis, 2001, 183: 269 – 276.
异性恋男子生殖道支原体与非淋尿道炎的关系。

(王贤才 译;宁敏磊,杨婷 校)

第 346 章

淋球菌感染

H. Hunter Handsfield
P. Frederick Sparling

淋病奈瑟菌(淋病双球菌)(*Neisseria gonorrhoeae*)是常见性传微生物,主要感染黏膜面柱状上皮,可使男子发生前尿道炎,女子发生宫颈内膜炎和尿道炎。其他类型原发感染还有咽炎、直肠炎、结膜炎和外阴阴道炎,后者主要见于青春期前少女。最常见的并发症是急性输卵管炎即盆腔炎,并可由此导致不育和异位妊娠。其他并发症还有附睾炎,后尿道炎,尿道狭窄,前庭大腺脓肿,肝周炎等。还可发生菌血症,形成典型皮肤损害和关节炎;心内膜炎和脑膜炎亦偶见。新生儿结膜炎曾是失明的常见原因。

流行病学

在美国,淋病在法定需上报传染病中,是仅次于生殖器沙眼衣原体而居第二位的常见感染。2001 年共上报362,000例,即 10 万人中 129 例。但真正发生率可能还要高出 1 倍。从上世纪 70 年代到 90 年代中期,在大多数工业化国家中,淋病发生率都已大为下降。西欧的淋病发生率最低,但东欧、非洲大部、印度次大陆以及亚洲和南美一些地区,淋病仍在流行。

淋病的流行病学情况,不同地域和人口间,差异很大。美国涉危人口多达 5%,据一些公立性传播疾病(STD)诊所统计,来此就医者中,约 20% 可能在某一时段受染,但在临床现场统计的患病率,大多不到 1%。据马里兰州巴尔的摩市群基性研究,患病率为 5.3%,但在研究的这两年(1997 和 1998 年)中,公立性病诊所已大为缩简。巴尔的摩曾是美国淋病上报率最高的地区。其他地区一般没有这样高。

发生率最高的是社会经济地位和教育程度低的年轻(15~30 岁)单身人员,还有一些农业地区,特别是美国东南部。美国黑人中报告的淋病发生率,比白人和亚裔及太平洋岛血统的人高出 30 倍,拉美裔和印第安人分别比白人高出 3 倍和 4 倍。种族和种群间的差异,其实是反映性伴结构、社会经济发展水平、教育程度和就医条件的差异。社会经济地位较低的人,更多选择公立诊所,这里上报体制比私人医院完整,但这种偏误在种族和种群间所见差异中,只占很小部分。与男性有性关系的男子(MSM),淋病发生率比异性恋男子高。1997—2002 年,随着感染人乳头免疫缺陷病毒(HIV)者的治疗的进步和存活率的增高,美国和其他工业化国家 MSM 中的淋病和其他 STD 发生率急剧增加。

女子从有尿道感染男子获得淋病的几率是每次无防护阴道性交约 50%,而女子向男子传播的风险是每次性接触约 20% ~30%。性别差异,可能是由于易感黏膜表面淋菌接种量的大小,以及体内沉积的感染性分泌物本身的作用强弱。其他接触的传播率尚未作过定量研究,但肛交肯定是更易传播的方式。尿道至咽通过口淫(fellatio)的传播,也属常见,咽部淋菌感染在 MSM 中尤为常见。咽感染通过口淫向尿道传播的效率如何,报道不一。舔阴(cunnilingus)所致传播和获得淋病的情况均罕见。淋球菌干燥时很快死亡,因此污物传播很少发生。围生期传播所致新生儿眼炎(neonatal ophthalmitis)及咽感染现已罕见。1 岁以上青春期前幼儿淋病,几乎都是性虐待(sexual abuse)所致。

至少 50% 也许多到 70% 妇女感染是没有症状或症状轻微,不会为此就医。与此相反,男子尿道感染大多都有明显尿道炎症状,无症状感染为数甚少。男子尿道感染有多少人始终无症状,主要决定于当地淋球菌流行的特定菌株,有些菌株是选择性引起亚临床感染的。此外,还有些男子尽管检查时已发现明显尿道分泌物,仍否认有症状,继续保持活跃的性行为,这

种情况也许在社会经济地位低下、教育程度不高的群体中,更为多见。无论是真无症状还是不理会症状,亚临床感染者都是淋病和其他性病的主要传播者,因为那些有明显症状的人,都会停止性活动而去寻求治疗。

微生物学

淋病奈瑟菌是革兰阴性需氧双球菌,产生细胞色素氧化酶(cytochrome oxidase)。很多菌株以大气中含 CO_2 3% ~10% 时,最适于生长。培养基中需加淀粉,以阻断琼脂中脂酸的抑制作用,生长最好。但淋菌生长,比生殖泌尿道、直肠及咽部正常菌丛中其他细菌要慢,故需以掺有抗生素的选择性基质,抑制竞争性细菌的生长,才能由培养取得最佳分离效果。淋菌能代谢葡萄糖,而不代谢麦芽糖、蔗糖和乳糖,这是历史上淋菌与脑膜炎奈瑟菌(*N. meningitidis*)、布兰汉菌(*Branhamella*)(莫拉菌,*Moraxella*)和非致病性奈瑟菌等鉴别的基础。

淋菌在含琼脂的基质上繁殖,形成形态不同的菌落,即**相变异**(phase variation)。第一、二次传代时主要是黏性小菌落,所含细菌有菌毛(细菌外膜毛样突起),对人类志愿者接种,仍保有毒力。非选择性传代即以较大菌落为主,所含为不带菌毛的淋球菌,对人类志愿者的传染性已很有限。实验室中繁殖的淋球菌,菌毛表达的抗原型也会很快发生变异,未治者的长期感染和反复感染的发生,可能即以此故。淋球菌这些和其他表面组分在感染发生机制的重要性和今后在疫苗研制中的可能应用,都是科研的重要领域。

淋球菌可按外膜蛋白的抗原差异作血清分型,还可按遗传决定的对特定氨基酸和核苷酸的营养需要作营养分型(auxotype)。为加强菌株鉴别,营养型和血清型常同时进行,这对淋球菌进入社区和传播动态以及淋病流行病学其他方面的了解是很有帮助的。此外,有些淋球菌的营养型和血清型分类,还与无症状尿道或宫颈感染,与正常(非免疫性)血清杀菌作用的抗拒性和由此所致易发菌血症性播散的情况等有关。其他菌株分型法都很少用于临床及流行病学研究,但淋球菌 DNA 脉冲场凝胶电泳(pulsed-field gel electrophoresis;PFGE)是一种很被看好的检测方法。

病理机制

菌毛与宿主细胞受体 CD46 结合,有助于淋球菌对粘膜表面的附着。一些名为浊蛋白(opacity proteins)的外膜蛋白,也能介导淋菌贴附,即与宿主细胞 CD66 或肝素样分子结合。菌毛和浊蛋白的抗原变异性以及细菌外膜脂多糖组分核心糖的变异,都能影响细菌对宿主细胞的贴附和入侵。这些变异也有助于细菌回避免疫反应。典型尿道感染是引起中度炎症,也许是由于释出毒性脂多糖(lipopolysaccharide)和肽聚糖(peptidoglycan)碎片,还有趋化因子(chemotactic factors)以吸引中性粒细胞。淋球菌有些菌株何以会选择性引起无症状生殖器感染,此中原委所知甚少,可能与细菌对补体调节蛋白(complement regulatory proteins)的结合能力不同有关,而这些蛋白是能使趋化肽生成减少的。

在前抗生素时代,淋病一般持续 2 ~3 月,以后即由宿主防御最终清除感染。这些防御机制包括血清调理性(opsonic)和杀菌性抗体,还有黏膜的 IgG 和 IgA 类抗体。所有淋球菌都能产生 IgA 蛋白酶,它可使主要类别的分泌性 IgA 灭活,黏膜感染持续存在,也许原因在此。淋菌浊蛋白似还能使免疫反应下调,天然感染后黏膜抗体稀少,似出于此。

血清杀菌抗体在防止菌血症的发生上,有重要作用,这已从感染对正常血清杀菌作用有抗性的菌株,发生播散性感染的可能性增加上得到印证。此外,补体组分 C6,C7,C8,C9 某项缺乏的纯合子,血清杀菌活力减低,血清调理作用虽无何改变,但却很易发生淋菌血症和脑膜炎球菌性脑膜炎及其菌血症。

临床表现

男子泌尿生殖器淋病

男子淋菌性尿道炎(gonococcal urethritis)(淋浊)一般表现为尿道脓性分泌物和尿痛尿难(dysuria)。潜伏期通常 2 ~6 日。男子获得尿道感染而无症状的,只是少数,一般估计 1% ~10%,视感染菌株的营养型和血清型而异。体检常能见到尿道脓性渗出物(稍带黄色),一般自行出现,但有时需对尿道挤压后

才会出现。尿道口有时发红。非淋菌性尿道炎（NGU）一般分泌物较少，脓性成分也较低，尿道口发红亦罕见。诊断淋菌性尿道炎，一般是临床先有怀疑，再由革兰染色涂片发现白细胞内革兰阴性双球菌初步印证，最后再由培养或其他特异试验确诊为淋球菌。尿道炎的鉴别诊断见第345章。

尿道狭窄过去是常见并发症，现已罕见。即使是前抗生素时代，由腐蚀剂治疗如硝酸银、过锰酸钾等防腐溶液灌洗尿道引起的尿道狭窄，也比淋病本身引起的要多。急性附睾炎（acute epididymitis）虽不常见，但却是当前淋菌性尿道炎发生最多的并发症，不过它的更常见病原是沙眼衣原体（*Chlamydia trachomatis*），以及35岁以上男子的大肠杆菌（*Escherichia coli*）和其他尿路病原体。附睾炎常以一侧睾丸肿痛出现，并常有发热。后尿道炎常以盆腔或会阴部疼痛及尿潴留（提示急性前列腺炎）出现，一度极为常见，是否真的发生了淋菌性前列腺炎，尚难肯定，但无论如何这种临床综合征现已罕见。

女子下生殖道淋病

女子的主要感染部位是子宫颈管内膜，约85%～90%淋病妇女能从子宫颈分离到淋球菌。如有症状，主要是阴道分泌物和阴道异常出血，伴有非经期少量出血，通常是在性交后，也可能是经期出血增多。尿痛尿难亦有之，约80%淋病妇女能由尿道分离到淋球菌，虽然尿道很少是唯一感染部位，除非是已作子宫切除的妇女。

查体可能正常，但很多妇女都有宫颈炎迹象，有脓性及黏液脓性渗出物，子宫内膜异位区常见水肿和易致出血（如轻拭即见出血，有时误称“质脆”）。很多淋病妇女同时伴有细菌性阴道病或毛滴虫性阴道炎，而有异常阴道分泌物。但淋菌本身不会引起阴道炎，因为淋球菌不会感染性发育成熟妇女受雌激素影响的糖原含量丰厚的鳞状上皮。正如后文所将指出的，微生物学诊断一般需以培养或其他特异检查法，从宫颈分泌物鉴定到淋球菌，而革兰染色涂片是不敏感的。宫颈炎、阴道感染和女子尿道炎的鉴别诊断见第345章。

无并发症感染时，有时能从靠近阴道入口处的Bartholin腺（前庭大腺）导管和尿道口附近的Skene腺（尿道旁腺）见到脓性渗出物。Bartholin腺脓肿是罕见并发症，为阴道入口处有触痛的肿块，可能伴有兼性和厌氧菌重复感染。淋菌性眼炎偶亦见于成人，常为肛门生殖器淋病时接触污染所致，以急性化脓性结膜炎出现，如不及时治疗，可致角膜溃疡。

盆腔炎

淋病的最常见并发症是急性输卵管炎，因常伴有子宫内膜炎，故统称盆腔炎症性疾病（pelvic inflammatory disease；PID）即**盆腔炎**，约见于10%～20%受染妇女。沙眼衣原体是美国PID的主要病原，淋菌也是常见病原，二者比例与它们在当地人口中的流行情况相关。还有很少数病人与这两种病原体都无关。有些病例是生殖道支原体（*Mycoplasma genitalium*）引起的。无论始发感染如何，还有几种阴道微生物常为并发病原体，如人型支原体（*M. hominis*）和各种兼性厌氧革兰阳性与阴性细菌。主要症状是下腹痛，常于经期前开始，有发热及其他系统症候如不适、纳差等。下生殖道感染亦常见，如无，也不能排除PID的诊断。

检查一般可见下腹压痛，脏器活动时压痛，两侧附件压痛等，有时能摸到包块。少数病例的腹部和附件症候是单侧性的，故可能误作阑尾炎、异位妊娠和其他病变。有时由于Fitz-Hugh-Curtis综合征而出现右上腹部压痛，这是感染在腹内蔓延引起肝周炎（perihepatitis）所致，故可能类似急性胆囊炎及病毒性肝炎。虽然Fitz-Hugh-Curtis综合征一般都伴有明显PID，但有时肝周炎是在别无其他腹部或盆腔症候时发生的，病原为沙眼衣原体时，尤易如此。严重PID可能以广泛性腹膜炎症候出现。实验室检查常见白细胞计数增高，血沉加速及C反应蛋白增多。但这些检查也可能是正常的，因此它们在评估病情轻重上比诊断的作用更大。

PID临床诊断并不可靠。如以腹腔镜检查见到输卵管炎为确诊试验，可知PID的临床诊断敏感性和特异性都不高，也就是说，很多PID病人并无典型症候，而有些临床典型PID病人，腹腔镜检查未见异常。子宫颈内膜活检发现浆细胞，已用作科研项目，有助于临床诊断，检查可以抽吸法取样，疼痛和发病率都很小，但仍未广泛应用。由于PID听容未治可能发生严重后果，因此美国疾控中心（CDC）建议一切性事活跃的妇女，如有子宫或附件压痛和宫颈活动时压痛，如别无其他明显病因，都应按PID治疗。

PID所致输卵管瘢痕，常致不育和异位妊娠，此前淋病和衣原体感染也许是这两个并发症最常见的前驱表现。PID发作一次后，估计输卵管性不孕的发生率为15%；3次发作后可达50%。曾有输卵管炎

的妇女,异位妊娠发生率约可增长10倍。但是大多数输卵管性不孕和异位妊娠妇女,此前既未诊断过PID,也无提示盆腔感染的症状,说明亚临床性感染(一般是沙眼衣原体,但淋球菌也有可能)也能使输卵管结疤。慢性盆腔痛(有时可至病废程度)也是PID的常见结果。PID无论是淋球菌还是沙眼衣原体引起的,或二者都非病原,每次发作都会使复发性输卵管炎的发生风险增加。很多复发性病例,既无淋球菌亦非衣原体感染,提示最初感染已使输卵管清除或防止阴道细菌上行感染的机制发生改变。

直肠感染

淋菌性直肠感染妇女和MSM常见。女子感染大多可能由于宫颈阴道分泌物污染会阴,但MSM和有些妇女,则是由肛交引起的。宫颈感染淋病的妇女和任何解剖部位感染淋病的MSM,约40%有直肠感染。感染大多是亚临床性的,但显症性直肠炎也偶见,可能有肛门瘙痒,黏液脓性分泌物(患者常认为是大便外有渗出物覆盖),有时还有疼痛,里急后重(tenesmus)和出血等症状。MSM有显症性直肠炎的,似比有直肠淋病的妇女多,提示感染菌量和肛交时的损伤可能与临床症候有关。

诊断直肠感染,须培养分离到淋球菌。革兰染色涂片不敏感,对多数检查者来说,也非特异性。此外尚无其他检查项目获准用于直肠淋病的诊断,不过初步资料提示有些DNA扩增试验可能得出准确结果。显症性直肠炎的鉴别诊断包括其他传统STD,特别是疱疹,梅毒,衣原体感染等,如性病淋巴肉芽肿(lymphogranuloma venereum),以及溃疡性结肠炎,Crohn结肠炎,肛裂,直肠裂伤,直肠结肠炎(病原如志贺菌,弯曲杆菌,肠结肠炎耶尔森菌〈*Yersinia enterocolitica*〉及其他病原体)等。

咽感染

咽部淋球菌感染是口生殖器接触所致,口淫比舔阴更易发生咽感染,约见于5%异性恋男子,5%~10%妇女,以及10%~20% MSM的淋病患者。一般都无症状,但也有少数出现渗出性咽炎和颈淋巴结病。孤立性咽感染罕见,并发症纵有也不多见,多数病例都能在数周内自愈,或由生殖器、直肠感染治疗收效。咽感染不能再向其他部位传播。因此对可能发生咽淋菌感染的人进行检查可以酌情为之,非必查项目,但基层医师对MSM是常规测试的。确诊只有培养。

儿童淋病

母亲有淋病,所生婴儿可能发生淋菌性结膜炎即新生儿眼炎(ophthalmia neonatorum)。过去曾是失明的常见原因,现在工业化国家中,淋病性眼炎已很罕见,一方面是由于对淋病控制的提高,一方面是由于以局部抗生素或1%硝酸银对新生儿眼实施的常规预防。新生儿还可能获得咽或直肠感染,淋菌性肺炎和脓毒症亦偶见。但新生儿阴道感染不常见,因为在母亲雌激素影响下,新生儿阴道富含糖原的鳞状上皮,对淋球菌已有抗性,正像淋球菌不会使性成熟妇女发生阴道炎一样。从新生儿期到1岁,结膜炎和阴道炎大多是成人意外污染造成的。但1岁以后,几乎所有儿童淋病都是成人的性虐待所致。新生儿期以后,化脓性阴道炎是女孩淋病及衣原体感染的最常见症候,青春期前男孩则以直肠和咽感染最为常见。所有儿童淋病,检查首选培养,因为除培养外,其他检查的诊断意义皆未肯定,而法律方面的考虑,可能还要求保存分离物。

播散性淋菌感染

播散性淋菌感染(desseminated gonococcal infection;DGI)常以多关节性腱鞘炎、局灶性脓毒性栓塞所致皮炎和脓毒性关节炎等症候的不同组合出现。成人淋病发生DGI的估计为1%~3%,但实决定于感染淋球菌特定菌株的风险,在多数地区可能都远在1%以下。女子对DGI的易感性稍高于男子,常于月经来潮时起病。病情轻重不一,轻的只有轻微关节不适,无皮肤损害,发热甚微或无,重的为暴发性表现,而有明显多关节炎、高热、虚脱等症候。多数妇女和很多男子的DGI都无生殖器淋病症候,这是因为同样营养型和血清型的淋球菌,对血清杀菌活力都有抗性,对生殖器都易引起亚临床感染。

DGI早期有时称为关节炎-皮炎综合征,主要表现为关节痛、皮肤损害和发热。检查常能发现2处以上关节腱鞘炎,以腕、踝、手、足等处较为常见,其次是膝和肘。中轴骨很少受累,这点有助于DGI与Reiter综合征及其他反应性关节炎的鉴别。皮肤损害数量

不多(一般 <30),通常只见于四肢。个别损害经数日演化,可由丘疹转为脓疱,并常有出血成分,故不同阶段的损害常能同时见到。有时还能见到类似坏疽性深脓疱病(ecthyma gangrenosum)的大疱、淤点及坏死性损害。虽然其他病变(如细菌性心内膜炎,脑膜炎球菌血症等)也能引起类似损害,但本病皮疹相当典型,性事活跃的青年人如有这类损害,仍应强烈考虑 DGI。

血培养常能获得淋球菌,但敏感性不高,菌血症又是间歇性,故需培养数次,以提高阳性率。所有或大多数临床症候似都与细菌的血行播散有关,尽管从血液、皮肤损害和滑液往往未能分离到淋球菌。白细胞计数常增高,但亦可正常。如有滑液送检,滑液中白细胞数一般 <20 000/mm^3。肝功能试验转氨酶常增高,提示轻度肝炎。循环中有时有免疫复合体,但是否与临床症候有关,仍未肯定。

关节炎-皮炎综合征常自行消失,也可能数日后演化为脓毒性关节炎二期,此时一般只累及一两个关节,但滑膜能培养到淋球菌。皮肤损害此时常已消失,血培养几皆阴性。不过由关节炎-皮炎综合征向脓毒性关节炎的演化过程常未注意,有些病人就是以一两处关节发炎而来就医的,而无前驱症状,最常受累的关节是肘、腕、膝、踝等处。查体和实验室检查都是脓毒性关节炎的典型表现。受累关节肿胀、发热、潮红、滑膜渗出明显,滑液中白细胞数常在40 000/mm^3 以上。治疗延误,可能发生变性关节炎(degenerative arthritis),或使关节明显破坏,相邻骨区可能发生骨髓炎。DGI 的其他症候还有细菌性心内膜炎,极少情况下,可致脑膜炎和心肌炎。前抗生素时代,所有细菌性心内膜炎中,约 10% 是淋球菌引起的,现已罕见。淋菌性心内膜炎一般侵害主动脉瓣,发展常很快,瓣膜破坏,出现充血性心力衰竭。

性事活跃的青年人,如有关节炎、腱鞘炎或丘疹脓疱性皮肤损害,一切可能发生性接触的解剖部位都应检查淋球菌。如能从血液、皮肤损害或滑液检出淋球菌,诊断 DGI 最为牢靠,但临床上对以肛门生殖器或咽部淋病就诊的病人,往往是根据临床典型症候和抗生素治疗迅速收效而得出印象诊断。鉴别诊断包括 Reiter 综合征及其他类型反应性关节炎,脑膜炎球菌血症,其他类别的脓毒性关节炎,类风湿性关节炎,系统性红斑狼疮,以及其他风湿病和传染病等。Reiter 综合征一般是由性行为获致衣原体感染而激起的,也是青年人需要重点考虑的。如有皮肤损害,二者是不同的,DGI 也很少发生结膜炎和使脊柱受累。

实验室检查

革兰染色涂片

革兰染色涂片如发现多形核中性粒细胞内有形态典型的革兰染色阴性双球菌,检查即为阳性。有些国家是用亚甲蓝(methylene blue)或其他染料,效果可能与革兰染色相似,但美国很少应用。革兰染色镜检诊断男子显症性淋菌性尿道炎,敏感性 90% ~ 98%,特异性也在 95% 以上,因此不一定要由培养或其他检查证实。但对宫颈和直肠感染及无症状尿道淋病,敏感性只约 50%。虽然一般认为检查这类感染特异性很高,但实际上与检查者技术和经验有关,在很多临床情况下,直肠和宫颈涂片是不可靠的。对咽部淋菌感染,涂片检查特异性和敏感性都不高,故不推荐。

培养

培养分离淋球菌,一般是用含抗生素的选择性基质,历史上是淋病诊断的主流。最好直接接种于生长基质,并立即置入 CO_2 浓度增高的潮湿环境中,如熄烛罐(candle-extinction jar)内。但标本如能保持湿润,不作冷藏,并在 6 小时内处置,以规范转运系统送检,也是可行的。如检查标本不会有竞争性微生物丛移生(如滑液),就应以非选择性巧克力琼脂培养。

核酸扩增试验

很多实验室的培养已很快被核酸扩增试验(nucleic acid amplification tests;NAAT)所取代,包括连接酶(接合酶)(ligase)或聚合酶链反应(polymerase chain reaction;PCR),转录介导扩增,DNA 链置换等。NAAT 用于淋球菌,敏感性只稍高于培养,费用却更高,还不能留作抗菌素药敏试验,对直肠和咽部标本的诊断价值尚未落实。再者,即使是高度特异性的非培养试验,在感染流行率低的群体中应用,阳性预期值可能也很低,因此在低危人士中测试,很多结果将是假阳性。NAAT 用于淋菌检查时,如因收费相同,而与沙眼衣原体试验“捆绑”一起,用来检查衣原体

感染风险很高,而淋病风险甚低(通常是如此)的病人时,这个问题就更突出。另一方面,NAAT检查排出的尿样或自取阴道拭样,敏感性极高,标本处置比培养方便得多,又能对淋菌和沙眼衣原体一并检查,这在某些情况下也有利于二者的筛查。

其他非培养法如非扩增性DNA探针技术和淋菌抗原的免疫化学测试等,敏感性大为逊色,特异性可能也不如培养和NAAT,还不能用于检尿及除尿道和宫颈以外的其他解剖部位。近年来这些试验有些虽也一度常用,但现已很少用于临床,故不作推荐。

治疗

抗菌药敏感性

最初淋球菌对大多数抗菌药都极敏感,但在磺胺药和接下来青霉素投入治疗后,很快就出现有临床意义的耐药性。现在,由于染色体或质粒突变而对青霉素类、四环素类和磺胺药等发生相对或绝对耐药的淋球菌,已遍及世界,而最初淋球菌所有菌株对它们都曾敏感,现在世界任何地方都不能以此作经验治疗。但在耐药性流行的特定种类上,不同地区和群体间,还有很多差异。举例来说,MSM感染相对耐药淋球菌的,就比异性恋男子和妇女常见。淋病在MSM间传播,需经直肠感染,而在直肠环境中突变的选择方向是细菌外膜对粪便中毒性胆盐和脂酸的通透性(permeability)减低,而这样的膜改变,对β-内酰胺抗生素、四环素和大环内酯类的通透性也随之减低了。过去作为淋病治疗主药的青霉素和氨苄西林,现在由于β-内酰胺酶(青霉素酶)质粒流行,已使淋菌对二者绝对耐药,这类耐药菌株,美国和西欧约占10%,而在一些发展中国家几乎已达50%。

尽管如此,但淋球菌对新头孢菌素类几乎都还是敏感的,直到不久以前,氟喹诺酮类也普遍有效。但从上世纪80年代后期以来,对氟喹诺酮类也已出现有临床意义的耐药性,主要发生在东南亚和太平洋诸岛国,到90年代末,这些药物在菲律宾、日本和东南亚某些地区,已丧失对淋病的治疗作用。但在北美和欧洲,抗氟喹诺酮菌株还只散发性分离到。不过2002年这样的耐药菌株,在夏威夷已占到所有淋菌的20%;2002年,加州也在迅速增多,其他处也有散发性报道。因此加州和夏威夷已不再推荐氟喹诺酮为淋病的经验性治疗,也许整个北美很快也将不再认可这样的常规疗法。治疗淋病和其他性病的医生,必须十分关注本地耐药趋势和治疗建议。

治疗原则

与大多数细菌感染不同,无并发症淋病感染,在适当抗生素治疗下,几皆能1剂而愈。由于要及时切断传播,因此往往在诊断确认前,即已施治,而且就是已由培养分离到淋球菌,一般也未待药敏回报即已给药。因此只能根据当地淋菌药敏态势决定治疗。(但治疗淋菌性心内膜炎和脑膜炎,需以药敏试验为依据。)约5%~10% MSM、10%~20%异性恋男子和20%~40%淋病妇女,还感染有沙眼衣原体,因此除淋病特效治疗外,还应建议常规治疗衣原体感染。有一个时期曾认为,淋病治疗也应对梅毒有效,对此也应引起重视,但现在淋病患者中,潜伏和活动性梅毒都已罕见,资料显示以对梅毒螺旋体无效的抗生素治疗淋病,不会影响到梅毒发生率。

表346-1

美国为成人无并发症淋病推荐的抗生素疗法

首选疗法	备用疗法
初期1剂疗法	
头孢曲松125 mg IM†	头孢克肟400 mg PO§
头孢泊肟400 mg PO**	头孢呋辛1 g PO††
环丙沙星500 mg PO‡	头孢唑肟500 mg IM
氧氟沙星400 mg PO‡	头孢噻肟500 mg IM
左氧氟沙星250 mg PO‡	加替沙星400 mg PO‡
	洛美沙星400 mg PO‡
	大观霉素2 g IM*
	阿奇霉素2 g PO
随访	
阿奇霉素1 g PO 1剂	
或	
多西环素100 mg PO 每日2次共7日‖	

* 大观霉素对咽淋菌感染无效。

† 市场头孢曲松最小剂量为250 mg,因此有些临床医师使用全量(250 mg)。可以1%利多卡因配制以减轻疼痛。

‡ 在亚洲、太平洋岛包括夏威夷、加州及其他地区获得的淋病,勿以氟喹诺酮治疗,因为这些地方抗氟喹诺酮淋球菌株流行。

§ 首选口服疗法,但美国无此药。

‖ 可以另一四环素类相当剂量治疗,如盐酸四环素500 mg每日4次,或米诺环素100 mg PO每日2次。

** 美国FDA已批准200 mg剂量,但仍未见到印证文献发表,对直肠和咽感染疗效仍未肯定。从药动学考虑,宜用400 mg剂量。

†† 对男子尿道感染疗效可能低于女子宫颈淋病。

以上为本文作者建议,仿CDC 2002年性传播疾病治疗原则。

治疗方案

成人无并发症淋病治疗方法归纳如表346-1。多数情况下，都可用头孢曲松（ceftriaxone）125 mg 肌注，或头孢类口服，如头孢泊肟（cefpodeoxime）400 mg。头孢克肟（cefixime）400 mg 曾是首选口服疗法，美国已不再用。头孢呋辛（cefuroxime）1.0 g 也可，但治疗淋菌性尿道炎，似稍逊于其他疗法。头孢泊肟和头孢呋辛治疗咽淋菌感染，可能不如头孢曲松和头孢克肟。环丙沙星（ciprofloxacin），氧氟沙星（ofloxacin）或左氧氟沙星（levofloxacin）对易感菌株所致生殖器、直肠及咽感染皆极有效，但在氟喹诺酮类耐药菌株流行区感染的淋病，不宜应用。其他氟喹诺酮类并不比以上推荐药物更好。极少情况下，头孢类和氟喹诺酮类都不能用（如对青霉素及其他 β-内酰胺抗生素皆严重过敏的孕妇），可用大观霉素（spectinomycin）。另一选项是阿奇霉素（azithromycin）2 g 口服的 1 剂疗法，但 1 g 则嫌不足。1 剂疗法时，患者须在直接观察下服药，研究证明：给细菌性 STD 病人开药时，很多都未正确服药，甚至根本未去配药。

所有淋病患者，都应以对沙眼衣原体有效的口服药，常规治疗，一般是用阿奇霉素 1 g 1 剂疗法，或多西环素 100 mg 每日 2 次共 7 日。有些专家和 CDC 主张如衣原体感染已由特异试验排除，就不必共同治疗。但是没有一种检查对沙眼衣原体的敏感性达到100%，因此无论检查如何，共同治疗常仍必要。虽然多西环素和阿奇霉素 1 g 单独用来治疗淋病，都不是充分有效的，但在多数情况下，二者分别都能使约90%病人得以治愈，也许还能使治疗失利的很小概率更为减低，也使对抗生素耐药淋菌的选择压力减轻。实际上，抗氟喹诺酮淋球菌从亚洲向北美蔓延，比 15 年前产 β-内酰胺酶菌株慢，原因之一可能就是由于20 世纪 80 年代初共同治疗不像 90 年代那样普遍。

急性 PID 妇女无论淋菌或衣原体感染是否已证实，都应以对淋菌、沙眼衣原体和其他广泛兼性与厌氧病原有效的抗生素治疗。推荐的口服方案是氧氟沙星（400 mg 每日 2 次）或左氧氟沙星（500 mg 每日 1 次），加甲硝唑（500 mg 每日 2 次）共 14 日；也可以注射 1 剂头孢菌素，如头孢曲松（250 mg IM）继以多西环素（100 mg 每日 2 次），必要时甲硝唑（500 mg 每日 2 次），共 14 日。住院病人和其他需注射治疗的病人，CDC 建议头孢西丁（cefoxitin）或头孢替坦（cefotetan）加多西环素；或克林霉素加庆大霉素。其他选项还有氧氟沙星或左氧氟沙星（必要时加甲硝唑）；氨苄西林/舒巴坦（sulbactam）加多西环素。所有这些疗法，注射都需持续至病情改善后，再以口服法完成 14 日总疗程。

DGI 患者大多都需住院，注射第三代头孢菌素如头孢曲松，头孢噻肟（cefotaxime）或头孢唑肟（ceftizoxime），或加环丙沙星，氧氟沙星，或左氧氟沙星（如药敏试验证明对此敏感）。脓毒性关节炎关节冲洗和引流似无必要，但反复抽吸滑液可能加速病情改善。待病情好转一般可改口服疗法（如头孢克肟或氟喹诺酮），完成 7 日疗程。治疗淋菌性心内膜炎和脑膜炎，需用更大剂量，疗程也需更长。淋菌性附睾炎、前庭大腺炎及其他局限性并发症，一般疗程 7 ~ 14 日，所用药物应对淋菌和沙眼衣原体都有效。成人淋菌性结膜炎可用 1 剂头孢曲松 1 g 肌注，必要时盐水冲洗。

性伴处理

未对病人性伴确保治疗，淋病传播还将继续，提示病人（index case）本人也将复感。生殖器有分泌物、损害或有尿痛尿难的病人，大多都会停止性活动，求医问治。因此，淋病及其他性病主要是由亚临床感染者和虽有症状但不予理会的病人传播的，所以病人的源头接触（使其获致感染的性伴）大多不会自动去看医生的，要努力追查和促使他们就医。对某些淋病患者，如 PID、DGI 和儿时性虐待所致感染等，地方和州卫生部门可能协助对性伴的处理。但是与很多临床医生的期望相反，美国卫生部门很少会去接触无并发症的淋病、衣原体感染病人或其性伴，即使病例报告很及时。因此医生必须主动追查性伴，确保治疗。通常这只要关照病人转告自己的性伴，就能做到，要让性伴接受淋菌和沙眼衣原体检查（还常作梅毒和 HIV 筛查），并按已受染治疗，不要等待检查回报。性伴未经检查就安排治疗也是必要和正确的，即直接给性伴开出处方，或给病人多配药以与性伴（可能不止一位）分服。这样对性伴进行快捷处理，在防止淋病复发和衣原体感染上的作用，近来已从一项以社区为基础的大规模随机对照试验所证实。

随访

由易感菌株所致无并发症生殖器和直肠溃疡，按

推荐疗法治疗,治愈率可达96% ~100%。因此复查感染以利治愈的作法并无必要,除非估计病人在治疗上不会合作,或迫于某些情况,只能以次佳疗法治疗。如以NAAT法检查是否治愈,至少需待治疗完成2周后进行,因为活菌清除后,淋菌DNA还可能存留一段时间而被检出。

治愈测试一般虽无必要,但再次筛查可能还是必要的。再筛查就是在治疗3~6周后,检查是否复感。研究证明:男女淋病和衣原体感染者无论是否相信性伴已获治疗,约10% ~20%会在数月内再被感染。淋病女子再筛查,虽在20世纪70年代就已提出,但却很少实施,因需用阴道窥器,这个障碍已被NAAT解决,因为它只需留尿或自取阴道拭样即可送检。

女子再筛查在预防衣原体上的作用,已被充分肯定,近来的研究提示对所有淋病和衣原体感染者都有重要作用。现在以NAAT法检查尿或阴道拭样,无需直接检查病人就能完成再筛查,甚至病人无需到门诊,只要安排把标本送到就行。

预防和控制

控制淋病须对感染者及时诊断并予有效治疗,在淋病高发区筛查性事活跃的妇女,治疗病人性伴并作好再筛查工作。无症状MSM包括很多感染HIV的男子,往往都有活跃的性行为,发生淋病及其他性病的风险很高,应定期检查直肠(可能还有咽)淋菌感染及其他性病。筛查无症状异性恋男子或MSM尿道感染(以NAAT检尿)的预防价值尚待澄清。公众教育和对淋病及其涉危人士的个人咨询时,要强调相互单一配偶制、选择低危性伴和除稳定关系外使用安全套或其他屏障法的重要性。要让所有淋病患者都了解获得和传播HIV的风险,要对他们常规检查沙眼衣原体、HIV和梅毒(可能还有2型单纯疱疹病毒)。由于确切流行病学资料是预防和控制STD所必需的,因此一切淋病、衣原体感染、梅毒和HIV感染,都应按当地法规,及时向地方卫生部门上报。最终控制淋病,可能仍需免疫接种,但在这方面尽管已深入研究20余年,有效疫苗的问世仍无端倪。

推荐阅读

Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines,2002. MMWR Recomm Rep,2002,51:1 -78.

美国疾控中心2002年为性传播疾病治疗提出的指导原则,包括性病的诊断、预防和治疗等内容,亦可上网检索:http://www.cdc.gov/std/treatment/default.htm

Cohen MS,Cannon JG. Human experimentation with *Neisseria gonorrhoeae* progress and goals. J Infect Dis, 1999,179:S375 -S379.

复习以男子志愿者所作实验研究的人类淋病发生机制。

Fenton KA,Ison C,Johnson AP,et al. GRASP collaboration:Ciprofloxacin resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in England and Wales in 2002. Lancet,2003,361:1867 -1869.

报道2002年英国在英格兰和威尔斯地区发现抗环丙沙星淋球菌,而在美国这种耐药淋菌已很普遍。

Handsfield HH. Color Atlas and Synopsis of Soxually Transmitted Diseases. 2nd ed. New York:McGraw Hill, 2001.

性传播疾病彩色图谱,并有临床表现、诊断和治疗提要。

Moran JS,Handsfield HH. Neisseria gonorrhoeae. In Yu VL,Merigan TC Jr,Barriere SL(eds). Antimicrobial Therapy and vaccines. 2nd ed. Baltimore:Williams & Wilkins,2000.

《抗菌治疗和疫苗》第2版中,有关淋球菌药敏和治疗的论述。

Smith KR,Ching S,lee H,et al. Evaluation of ligase chain rection for use with urine for identification of *Neisseria gonorrhoeae* in female attending a sexually transmitted disease clinic. J Clin Microbiol,1995,33:455 -457.

报道以连接酶链反应法检尿,为到性病诊所就诊妇女检查淋球菌,证明尿基核酸扩增试验简便易行,敏感性和特异性均高。

Sparling PF,Handsfield HH. *Neisseria gonorrhoeae*. In Mandell GF,Bennwtt JE,Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Disease. 5th ed. New York:Churchill Livingston,2000,pp 2242 -2258.

名著《传染病原理和临床》第5版中有关淋病奈瑟菌的论述。

(王贤才 译;宁敏磊,杨宁 校)

第 347 章

腹股沟肉芽肿(杜诺凡菌病)

Edward W. Hook Ⅲ

腹股沟肉芽肿(granuloma inguinale)亦称杜诺凡菌病(donovanosis),为一进展缓慢的溃疡性病变,主要侵害生殖器、腹股沟和肛区的皮肤与皮下组织。腹股沟肉芽肿主要由性传播,但非性途径接触或亦有之。一位受染性伴似需通过多次性接触才能传播感染。此病在美国罕见,每年有记录的病例不到百人,但在世界其他某些地区特别是巴布亚-新几内亚,南非和澳大利亚部分地区则极常见。

病原

病原为腹股沟鞘杆菌(*Calymmatobacterium granulomatis*),革兰阴性细菌,免疫学上与某些克雷伯菌株(*Klebsiella* strains)相关。现有证据提示肉芽肿鞘杆菌是克雷伯-肠杆菌-沙雷菌科的一员。腹股沟鞘杆菌能在卵黄囊中生长,细胞培养在南非和澳大利亚实验室已有成功报道。培养成功也使聚合酶链反应(PCR)能用于科研目的。病原体似为兼性细胞内寄生物,因为在感染损害中,主要见于组织细胞及其他单核细胞。

临床表现

初期损害常为一皮下结节,向表面溃破,形成一牛肉样阜起的肉芽肿性损害。一般不痛,亦无系统症状。继发细菌感染则可引起坏死性疼痛性溃疡性损害,破坏迅速。还可形成瘢瘤样色素脱失的阜起,内含肉芽肿性组织岛区。生殖器区损害常伴有腹股沟区的假横痃(pseudobuboes),但它们一般不是腹股沟淋巴结受累,而是皮下组织的肉芽肿性病变。骨与其他脏器的转移性感染亦偶见。临床经验提示继发癌可能是腹股沟肉芽肿的并发症。

鉴别诊断

鉴别诊断涉及肿瘤、性病淋巴肉芽肿、软下疳、梅毒及其他溃疡性肉芽肿性病变。软下疳(chancroid)通常为不规则的潜行边缘,而腹股沟肉芽肿病例一般当无此征。暗视野及血清学检查有助于梅毒的鉴别。腹股沟肉芽肿与某些肿瘤的鉴别可能需作活检。

诊断

诊断需由损害刮屑或活检,从组织细胞或其他单核细胞内发现"杜诺凡小体"(Donovan bodies)。一般以新鲜压片及未固定活检组织 Wright 和 Giemsa 染色,更易发现杆菌,但慢性病例可能需经多次活检。细胞培养和 PCR 法虽有报道,但主要仍限于科研领域。虽已有血清学试验提出,但临床尚难应用。活检可见单核细胞并有一些多形核白细胞浸润,但无巨细胞出现。

治疗

推荐疗法为阿奇霉素(azithromycin)1.0 g 每周 1 次或 500 mg 每日 1 次,加过去推荐的甲氧苄啶/磺胺异恶唑(TMP/SMZ)倍增片 1 片,每日 2 次,或多西环素(doxycycline)100 mg 每日 2 次,疗程至少 3 周。其他已证实有效的药物如环丙沙星,红霉素,庆大霉素

等。治后至少需随访数周,因有复发可能。虽然传染风险不大,性接触者仍应检查;但如临床未见明显病变,接触者可不予治疗。

预防

尚未发现有效预防方法。

推荐阅读

Carrier J, Bowden FJ, Sriprakash KS, et al. Diagnostic polymerase chain reaction for donovanosis. Clin Infect Dis, 1999, 28:1168 – 1169.
聚合酶链反应在杜诺凡菌病诊断上的应用。

Clinical Effectiveness Group. National guideline for the management of donovanosis. Sex Transm Inf, 1999, 75(Suppl 1):S38 – S39.
杜诺凡菌病处理的国家规范。

Rosen T, Tschen JA, Ramsdell W, et al. Granuloma inguinale. J Am Acad Dermatol, 1984, 11:433 – 347.
报道相对罕见的腹股沟肉芽肿在美国的一次流行。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,彭筱卿,杨婷 校)

第 348 章

软下疳

Edward W. Hook Ⅲ

软下疳(chancroid)是革兰阴性杆菌:杜氏嗜血菌(*Haemophilus ducreyi*)所致性传播感染。虽然原来认为与其他嗜血杆菌关系密切,但 rRNA 研究提示它是巴斯德菌科(*Pasteurellaceae*)成员。

流行病学

从世界范围来说,软下疳比梅毒常见得多,在非洲和东南亚一些地区,为祸之烈几如淋病。世卫组织(WHO)估计全球每年感染发生率约 600 万例,但美国不常见。1980 年代中期,软下疳发生率增长 5 倍以上,1987 年的高峰发生率达 4986 例。此后发生率不断减低,而克拉克可卡因(crack cocaine)吸食则在增多,2001 年减至 42 例,其中 15 例是在一个州发生的。在世界范围内,软下疳流行与卖淫及吸毒关系密切。虽然所有生殖器溃疡病都会使感染人类免疫缺陷病毒(HIV)的风险增加。但与软下疳的相关性尤为强烈。报道的病例多为男子。格陵兰的一次流行例外,约 40% 病例皆为妇女。很可能过去妇女中有相当数量软下疳未被诊断。

临床表现

潜伏期 2~5 日,但可长至 14 日。格陵兰的那次流行,妇女潜伏期平均 2 周。软下疳临床表现极为不一。通常以一炎症性斑为起始征象,以后发展为水痘-脓疱性,终为高度局限而稍显不整的潜行性疼痛溃疡。基底湿润,可能覆有微灰色坏死性渗出物,揭除后,即可见到化脓性肉芽肿组织。周围皮肤常发红。损害一般只有一个,但亦可多发,可能为邻近组织的自体接种所致。系统症状则鲜有之。约半数病人有腹股沟淋巴结病,其中约 2/3 为单侧性。损害一般在阴茎干和阴茎头。妇女损害可见于子宫颈、阴道、外阴及肛周区。有时损害主要位于或波及腹、股、乳腺、手指或嘴唇。口内损害罕见。

有时因有短暂生殖器溃疡继以明显腹股沟淋巴腺病,而与性病淋巴肉芽肿(lymphogranuloma venereum)可能很难鉴别。其他罕见临床类型还有**蚀疮型溃疡**(phagedenic ulcer),可因重复感染而致组织迅速破坏;**巨型软下疳**为范围极大的单个溃疡;**匐行性溃疡**(serpiginous ulcer)为腹股沟或大腿的发展迅速的无痛性浅表溃疡;以及以毛囊周围多发性小溃疡出现的**毛囊型**损害等。

鉴别诊断

鉴别诊断包括梅毒、生殖器疱疹、性病淋巴肉芽肿、外伤性溃疡和腹股沟肉芽肿等。其中最易发生混淆的是梅毒和生殖器疱疹。多重感染相对常见。疑为软下疳的门诊病人,应作梅毒血清学试验,最好同时作暗视野检查(darkfield examination)。

诊断

诊断软下疳一般是根据损害的临床表现,并由损害中发现形态典型的病原微生物,或以培养或聚合酶链反应(PCR)法检出杜氏嗜血杆菌。PCR 法诊断软下疳虽已证明比培养法诊断更为敏感,但用材尚无商品供应。在非科研单位,仍以培养为佳,但选择性培养基常难获得。在最佳条件下,80% 以上病例可望获得阳性培养。增添含万古霉素 3 μg/mL 的巧克力琼脂基质,33℃孵育,培养效果最佳。溃疡上的坏死性

碎屑,应以生理盐水去除。以棉签拭取溃疡基底和边缘,尽量直接接种于培养平板。如手头无培养平板,可先置Amies运送基质中。从潜行边缘取样涂片,在玻片上轻柔转动。杜氏嗜血杆菌是革兰阴性小杆菌,末端圆形,一般为链状或平行排列,簇集于损害中。约50%~80%病例能见到典型细菌。腹股沟淋巴结穿刺涂片,也能找到病原菌。穿刺时注意需由结外正常皮肤进针,以防发生窦道。淋巴结不应切开。市上尚无软下疳血清学试验用材供应。

治疗

首选药物为头孢曲松(ceftriaxone)250 mg肌肉注射1剂疗法。阿奇霉素(azithromycin)1 g的1剂疗法亦极有效。红霉素500 mg口服每日4次,7日疗程,亦常能治愈。另一有效药物是环丙沙星(ciprofloxacin)500 mg口服每日2次共3日。氨苄西林则不宜用,因为有些杜氏嗜血杆菌产生的典型TEM型β-内酰胺酶,对氨苄西林高度耐药。有趣的是,含有产β-内酰胺酶基因的质粒(plasmids),与流感杆菌和淋球菌中青霉素酶质粒,关系极为密切。对四环素常为耐药。一切可能以软下疳接受治疗的病例,应作HIV血清学试验。患者的一切经常性性伴,都应检查并以同样方案接受流行病学治疗。

预防

尚无疫苗可用。安全套可能有助。尚未见到抗生素预防资料,但多数专家仍主张此前10日中曾与软下疳病人有过性接触的,应作预防性治疗。

推荐阅读

Blackmore CA, Limparkarnjanarat K, Rigau-Perez JG, et al. An outbreak of chancroid in Orange County. California: Descriptive epidemiology and disease-control measures. J Infect Dis, 1985, 151: 840 – 844.

报道20世纪80年代美国加州奥兰治县的一次软下疳大流行。病原对磺胺药及四环素常耐药,但红霉素及TMP-SMZ仍有效。

Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases, treatment guidelines, 2000. MMWR, 2002, 51(RR – 6): 11 – 12.

美国疾控中心(CDC)《性传播疾病治疗指导》,2002年版,对软下疳治疗亦有具体建议。

Sehgal VN, Srivastava G. Chancroid: Contemporary appraisal. Int J Dermatol, 2003, 42: 182 – 190.

软下疳的当前认识。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,杨婷 校)

第349章
梅 毒

Edward W. Hook Ⅲ

定义

梅毒(syphilis)是苍白密螺旋体(*Treponema pallidum*)引起的慢性感染。通常是因与另一受染者的性接触而获致。梅毒是以临床表现多样性著称的传染病之一,如不治疗,将经一、二、三期发展。早期(一、二期)有传染性。早期损害可以自愈,以后是很长的隐性期。约30%未治病例最终发生心脏、中枢神经系统(CNS)或其他脏器的晚期病变。有一个时期梅毒被认为是"最大模拟者"。现在梅毒虽不像过去那样常见,但由于临床表现的扑朔迷离,仍然是临床医师的重大挑战,又因宿主和螺旋体之间的长期脆弱平衡,受到生物学家的高度关注。

病原

梅毒病原是1905年Schaudinn和Hoffman发现的,他们从早期传染性损害中,观察到螺旋形病原体。作为梅毒病原的苍白密螺旋体,与其他致病螺旋体包括引起雅司病(yaws)的苍白密螺旋体细弱亚种(*T. pallidum* subspecies *pertenue*)和品他病(pinta)的品他密螺旋体(*T. carateum*)等关系密切。

苍白密螺旋体是纤细螺旋形菌,宽约0.15 μm,长6~50 μm。通常有6~14个螺旋。两端处渐细。由于菌体过于纤细,非通常革兰染色所能见,但可由湿片暗视野镜检(见后文)或由银染或荧光抗体法窥悉。

研究发现苍白密螺旋体外膜的几项特征,可能对梅毒的发病机制甚有启示。与多数细菌外膜富含蛋白的情况不同,苍白密螺旋体的外膜主要似由磷脂构成,而由表面暴露的蛋白甚微。有人认为,正是由于这一特征,所以梅毒在抗体反应活跃(针对非表面暴露的内部抗原)的情况下仍能发展。在外膜和肽聚糖细胞壁之间是6条轴丝,丝端互连,跨越菌体中心。它们在结构和生化上都与鞭毛相似,密螺旋体即以此而能活动。

苍白密螺旋体虽能在体外培养,但在体外长期培养尚难做到,收获极微。故培养在研究中应用有限,对临床更不实用。苍白密螺旋体能在家兔中连续传代(serial passage)而不致丧失毒力。从家兔分离到的菌株为数甚少,经深入研究,在遗传多样性上,所获甚微。所有接受研究的分离株,都对青霉素敏感,抗原性亦相似。家兔感染长期未予治疗,能对同源株产生免疫。现知苍白密螺旋体的天然宿主还只有人类、某些猴和高等类人猿。

发病机制和宿主反应

苍白密螺旋体能钻入正常黏膜,也能由上皮表面的细微损伤处进入。在实验性家兔梅毒中,接种后30分钟内,淋巴系统即有螺旋体出现,此后不久血中亦可出现。人类偶有输血梅毒发生,是由于所输血液是正在梅毒潜伏期的病人提供的。由此可知,人类梅毒也是一样,从一开始就是系统性疾病。

初疮出现在最初接种处,可能是由于此处有大量密螺旋体进入。在动物实验中,密螺旋体接种量与皮肤初疮出现所需时间为反相关性。现在还不知道发生感染所需的最低菌量,可能一个密螺旋体就能建立

感染。繁殖速度很慢,在家兔体内的分裂时间约33小时。同样,梅毒的慢性过程和潜伏期相对甚长,可能部分也与它在人体内生长缓慢有关。

尚未发现苍白密螺旋体能产生任何毒素。它对宿主细胞的附着虽有特异性,但这样的附着是否会对宿主细胞构成损害则尚无所知。多数密螺旋体都位于细胞间隙,也有个别密螺旋体位于吞噬细胞内;但是尚无证据表明其能在细胞内长期生存。

梅毒的原发性病理损害是局灶性动脉内膜炎。外膜细胞增加,内皮增生,受累血管周围出现炎症性成套反应。炎症损害中以淋巴细胞、浆细胞和单核细胞为主,有些病例也能见到多形核白细胞。管腔多已封闭。愈合时纤维大量增生。早期梅毒损害都能见到密螺旋体,有些晚期损害如麻痹性痴呆(general paresis)的脑膜脑炎(meningoencephalitis)时,也能见到。

二期和晚期梅毒时,肉芽肿性反应亦常见。但肉芽肿在组织学上并无特异性,故梅毒病例曾被误认为结节病及其他肉芽肿性病变。人类接种试验提示作为肉芽肿性损害的树胶肿(gumma),是小量毒性密螺旋体进入原已致敏宿主体内发生的过敏反应。

各期梅毒病人皮内接种部分提纯的苍白密螺旋体抗原,发现只有晚期二期梅毒(late secondary syphilis)病人发生迟发性细胞过敏反应,而隐性梅毒病人都有此反应。一期和二期梅毒病人的淋巴细胞,对密螺旋体抗原可能出现暂时性反应低下。早期梅毒的非同寻常的消长起伏,可能是由有效细胞免疫和胸腺衍生性淋巴细胞(T淋巴细胞)功能抑制间的平稳决定的,但此说仍待证实。

宿主还对感染作出大量抗体生成反应,有些病例循环中有免疫复合体形成。二期梅毒病人有时即有肾病综合征(nephrotic syndrome)发现,肾活检可见膜性肾小球肾炎性改变,表现为局灶性上皮下基膜沉积,沉积物为IgG和C3,还有密螺旋体抗体。抗体在诊断中的应用见后文"*血清学试验*"。

流行病学

除先天性梅毒外,所有梅毒几乎都是与一、二期梅毒传染性损害(下疳、黏膜斑、扁平湿疣)亲密接触而获致的。通常都是通过性交,包括口交和肛交。医务人员有时是因检查病人而受染的(未想到病人会有传染性损害)。因接触污物受染的事,极为罕见。

梅毒最常见于大城市和性事活跃的青年人。男子最高发生率在35~39岁,远大于淋病和衣原体感染的高峰年龄段。2001年,美国3139个县中,2520个(80%)已无一、二期梅毒报告,所有上报的感染中,约50%发生在20个县(<1%),以美国东南部最多。

任何阶级、种族和集群都能发生梅毒,但在美国,教育和经济水平低下的群体,比富裕群体为多。2001年美国黑人中梅毒数是非拉丁裔白人的16倍(每10万人中分别为11和0.7例)。性伴侣人数多,可能还有对性伴侣的不加选择,可使发生性传播疾病的风险增加。一、二期梅毒病人,此前90日内平均约有过3位不同的性伴侣。对一、二期梅毒损害以及早期隐性梅毒病人的性接触者流行病学调查和治疗,曾是控制梅毒的传统基石。近来由于梅毒与吸毒及隐名性行为有关,流行病学调查的重要性已在减低。

20世纪70~80年代,男子同性恋者在传染梅毒总例数中所占比重不断增加。一、二期梅毒中男女之比,从1960年1.60:1.0,增加到1975年的2.50:1.0,到80年代中期,更增至3:1。其他国家也有类似动向。1986—1990年间,美国梅毒病例数不断增加,到1990年几乎增长一倍,即达50 578例。非白人异性恋男子和妇女感染不成比例地增加,是与"克拉克可卡因"(crack cocaine)风行同时出现的。很多人为获得毒品或挣钱吸毒而出卖色相。1990年后,梅毒发生率再次下降,2001年共上报一、二期梅毒6103例,这是1959年以来病例数最少的年份之一。1980年代末的梅毒流行,可能对人类免疫缺陷病毒(HIV)感染的蔓延,也起到了推波助澜的作用(见后文"*梅毒与HIV相互作用*"),也使先天性梅毒大为增多。

除战乱年代,近百年来世界各地梅毒年发生率一般都在减低。二战后青霉素的问世,一、二期梅毒迅速减少,到1957年,已减到每10万人口中约4例。但联邦政府也因此削减了梅毒控制经费,结果导致美国传染性一、二期梅毒的回潮,高峰达到每10万人口12例以上,为1965—1983年间的数倍。由于很多梅毒病例都未上报,故实际发生率还要高得多。

上报的梅毒死亡数,从1965年的2434例减至

1976 年的 200 例。婴儿中梅毒死亡率，到 1980 年已减低 98% ~99%，但 1985—1990 年又见锐增。有临床征象的晚期梅毒，特别是有树胶肿的，则已渐见减少，可能是青霉素治疗早期梅毒收效所致。但是调查表明：仍有相当数量的未经治疗的心血管及神经系统梅毒，年龄较大的病例组中尤多。还有迹象提示神经梅毒可能以非典型症候出现而不易发现。

未治梅毒的天然历程

从接触感染到螺旋体最初接种处初期损害发生的潜伏期，约经 10 ~90 日不等，平均约 21 日。初为无痛性丘疹，迅速破溃为基底清洁的溃疡即下疳，边缘阜起而发硬。下疳持续 2 ~6 周，即可自行愈合。数周后，患者一般进入以低烧、头痛、不适、全身淋巴结病和皮肤黏膜疹为特征的二期梅毒；并可有不同脏器受累。二期皮疹可以在下疳愈合期间发生，亦可在下疳消失数月后出现。20% 以上未治病例以后发生与二期相似的复发性损害；少数情况下，也有以一期下疳形式复发的。约 1/3 未治病例最终发生破坏性三期损害，累及眼、中枢神经系统、心脏及其他脏器（包括心脏）。以上演化过程历时不一，短则数年，长则感染后 25 年。

未治病例的晚期并发症发生率不详，但似比过去提及的要少。发生树胶种的病例目前上报极少。

临床表现

一期梅毒

一期梅毒（primary syphilis）的典型损害下疳，是基底清洁的无痛性硬结性溃疡（彩页 4 图 349-1A）。下疳以丘疹开始，以后表层溃烂，形成典型溃疡，边缘隆起而硬实，但有时可因继发感染而成疼痛性损害。下疳大多都只一个，但多发性溃疡有时也有，特别是皮折处（“吻合性下疳”，kissing chancre）。下疳未治亦可于数周中愈合，留下隐约可见的瘢痕。下疳常伴有局部淋巴结病，一侧或双侧不定。局部淋巴结能活动，散在分布，质如橡胶。但发生在宫颈和直肠的下疳，局部受累的髂淋巴结即不能触及。

任何可因直接接触而成为接种的部位，都能发生下疳，但大多发生在肛门生殖器区。少数见于咽部、舌、唇周、手指、乳头以及其他部位。下疳形态部分决定于所在部位，另亦与宿主免疫反应有关。过去受染者的下疳可能很小而保持为丘疹性。手指下疳可能糜烂更甚，并可有剧痛。

生殖器溃疡的**鉴别诊断**应包括生殖器疱疹。通常疱疹性溃疡应是多发性，疼痛、浅表，早期还能看到水疱。但不典型损害可能与梅毒下疳难以区分。从发病数来说，生殖器疱疹比梅毒更为常见。已成为北美“典型下疳”的最常见病因。但与梅毒性溃疡不同，疱疹性溃疡时 Tzanck 试验应为阳性，即溃疡基底有多核巨细胞。软下疳（chancroid）的溃疡常有疼痛，并常为多发性，有渗出物而不发硬。性病淋巴肉芽肿（*lymphogranuloma venereum*）可有丘疹性小损害，并可伴有局部淋巴结病。其他须加鉴别的还有腹股沟肉芽肿（granuloma inguinale）、药疹、癌、浅表性真菌感染、外伤性损害、扁平苔癣（lichen planus）等。多数病例最终皆须暗视野检查来鉴别，阳性结果只见于梅毒。

二期梅毒

一期下疳出现 4 ~8 周后，一般即有二期梅毒（secondary syphilis）损害出现。患者可诉发热、头痛、违和、咽痛及其他系统症状。多数病人都有全身性淋巴结病，包括滑车上淋巴结被累。约 30% 病人还能看到下疳愈合迹象，但很多病人（包括男子同性恋者和妇女）无初疮史。

至少 80% 二期梅毒病人在病程中的某个时段发生皮肤损害或为皮肤黏膜接合处损害。临床常由皮疹而开始想到梅毒。但皮疹症状常极轻微，很多晚期梅毒病人，想不起有过一期及二期损害。皮疹表现差异极大，但也有一些典型特征。它们一般都是广泛性，对称性分布，常为淡红、古铜或暗红色（特别是最早的斑性损害）。一般都不痒（但也有个别例外），成人几乎从不以水疱、大疱形式出现。除极早期斑疹性损害外，都发硬，表层常有鳞屑（丘疹鳞屑性损害）。

皮疹常为多形性，圆形，愈合时留下色素沉着或脱失。皮肤损害可极淡而难以窥悉，特别是深色皮肤者。

最初的淡红色斑性损害常见于肋缘或体侧，以后波及他处(彩页4图349-1B)。但除口周外，面部一般不致发生。以后出现的丘疹性损害，一般为全身性，掌、跖极为显著。皮疹常有浅表鳞屑，并有色素沉着。发生在面部时，可为脓疱性，有如寻常性痤疮(acne vulgaris)。有时鳞屑极大而类似银屑病(psoriasis)。深部结节性损害可能发生误会。有时因发生溃疡而类似臁疮(深脓疱病)(ecthyma)。营养不良及体质虚弱病人，广泛性破坏性损害上痂皮厚积，形成所谓蛎壳状损害(rupial lesion)。毛囊周围损害可在须区或头皮形成斑秃。

还可能出现环状损害，特别是面部周围，黑人尤甚。位于口角和鼻沿的损害。中心可有线性糜烂("裂开丘疹"，split papule)。

湿热部位如会阴，灰白扁平的大丘疹可融为扁平湿疣(condylomata lata；彩页4图349-1D)。这样的损害亦可见于腋窝，偶为全身性。传染性极强。注意不要与普通性病疣(尖锐湿疣)混淆，后者小，常为多发性，阜起也比扁平湿疣更为锐利。

其他黏膜损害亦常见。腭和咽部可见发炎。约30%二期梅毒病人发生所谓黏膜斑(mucous patch)，即稍见隆起的卵圆区，上覆灰白色膜，揭去后基底微红而不出血(彩页4图349-1C)。可见于生殖器、口腔和舌等处，类似扁平湿疣，传染性极强。

其他二期梅毒症候还有肝炎，在某些病例系列中报道可达10%。黄疸罕见，但碱性磷酸酶常增高。肝活检可见小区局灶性坏死、单核细胞浸润或门脉周围血管炎。银染常能发现螺旋体。骨膜炎及广泛性溶骨性损害亦偶有报道。骨扫描检查早期梅毒性骨炎似甚敏感。免疫复合体型肾病及暂时性肾病综合征，也有少数记载。还可发生虹膜炎及前色素层炎。约10%~30%病例脑脊液(CSF)中细胞增多，但有脑膜炎症状的不到1%。显症性胃炎可能发生。

二期梅毒的鉴别诊断涉及很多疾病。皮疹可能类似玫瑰糠疹(pityriasis rosea)，但后者是沿皮裂线出现的，并常有前驱斑(母斑)(herald patch)可见。另如药疹、急性疹热症、银屑病、扁平苔藓、疥疮等，有时亦须考虑。黏膜斑看上去很像口腔念珠菌病(鹅口疮)。传染性单核细胞增多症的咽痛、全身淋巴结病、肝炎及全身性皮疹等，亦可酷似二期梅毒。传染性肝炎也能引起误会。有些病人须有高度警觉才能做出梅毒的诊断。遗憾的是，时至今日，即使是广泛性、色素沉着性、丘疹鳞屑性损害，波及手掌和足底的典型损害征象，诊断失误亦非鲜见。所幸如果想到做血清学试验，阳性率应在99%。扁平湿疣和黏膜斑中含有大量密螺旋体，可由暗视野法检出。淋巴结穿刺偶亦可能检出活动的苍白密螺旋体。

复发性梅毒

一、二期梅毒皮肤损害消失后，约20%~30%病人皮肤损害还会再发。复发性损害数量可能较少，或比初发损害质硬，但像典型一、二期梅毒一样，对性伴侣亦有传染性。

隐性梅毒

隐性梅毒(latent syphilis)是指无梅毒临床征象，CSF亦为正常的梅毒。二期梅毒初发后，即可进入隐性期，并可以此持续终生。但由反应性血清学试验，仍常能检出梅毒。须有一次以上显示反应，始可认定，以排除技术失误。已知有些疾病有时可使梅毒的非密螺旋体性试验出现假阳性，如系统性红斑狼疮等，必须除外。还须排除先天性梅毒，才能诊断隐性梅毒。患者此前不一定有一、二期梅毒史，如有，对确诊隐性梅毒肯定是很有帮助的。

隐性梅毒又可分为早、晚两期。迹象提示传染性复发大多是在第一年，流行病学资料证明：梅毒蔓延大多是在感染后第一年中发生的。因此美国把隐性早期梅毒界定为一、二期损害消失后的第一年内，或上年梅毒血清学试验阴性的无症状病人，新发阳性反应。晚期隐性梅毒通常无传染性，但孕妇例外，多年后仍可对胎儿构成感染。

晚期梅毒

晚期即三期梅毒(tertiary syphilis)是疾病的破坏期，可致病废。晚期梅毒并发症仍不失为一重要临床问题，但美国自二战以来，新发现的梅毒病例一直在

表 349-1

1961—1970 年丹麦新诊断的三期梅毒

三期梅毒类型	观察例数*
神经梅毒	72
无症状性	45
脊髓痨	11
麻痹性痴呆	13
脑膜血管型	1
视神经萎缩	2
心血管梅毒	44
主动脉瓣关闭不全	16
主动脉瘤	13
无并发症动脉瘤 †	15
晚期良性梅毒(树胶肿)	4

* 有些病例不止一种类型的晚期梅毒。
† 只能由尸检诊断。

不断减少。晚期梅毒的发生率虽尚不详,但各型晚期梅毒的患病率则已有一大致数字(表 349-1)。

晚期梅毒进展常极缓慢,但由于 CNS 中动脉内膜炎和血栓形成性改变,有些神经症候可能突发起病。**晚期梅毒无传染性**。体内脏器皆可受累,但可区分为 3 种主要类型:晚期良性(树胶肿性),心血管,神经梅毒。

晚期良性梅毒

据奥斯陆对未治病例的研究(1891—1951 年),晚期良性梅毒即树胶肿(gumma),是晚期梅毒的最常见并发症。进入青霉素时代,树胶肿已甚罕见。一般是在初发感染 1～10 年后发生,可见于体内任何部位。虽然可能极具破坏性,但治疗后收效迅速,故仍为相对良性的损害。组织学上树胶肿即肉芽肿。但组织学表现并无特异性,可伴有中心性坏死,外为上皮和成纤维细胞,巨细胞亦偶见。有时有血管炎。以银染法一般不能发现苍白密螺旋体,但有时仍能由家兔接种而检出。

树胶肿单个或多发不一。一般不对称,但常为群集性。开始可能为一浅表结节,也可能是较深部损害,并破溃而形成凿缘性溃疡(punched-out ulcers)。一般不痛,进展缓渐,触之发硬。中心常愈合而有一萎缩疤,外为色素沉着环。皮肤树胶肿可能类似其他慢性肉芽肿性溃疡性损害,如结核、结节病、麻风及深部真菌感染时。未必能做出确切的组织学诊断。但只有梅毒树胶肿能在青霉素治疗下迅速愈合。另一类型树胶肿即类似银屑病的丘疹鳞屑性损害。

树胶肿也能累及深部脏器系统,最常见的是呼吸道、消化道和骨。早几百年,鼻、腭树胶肿常致中隔穿孔而使面部形象损坏不堪。树胶肿也能累及喉和肺实质。胃树胶肿可类似胃癌及淋巴瘤。肝树胶肿曾是最常见的内脏梅毒,常以肝脾大和贫血出现,偶有发热和黄疸。骨树胶肿主要发生在长骨、颅骨和锁骨,特别是夜间疼痛。如有放射线征,常为骨膜炎以及溶骨性或硬化性破坏性骨炎。

心血管梅毒

梅毒的主要心血管并发症是主动脉瓣关闭不全和主动脉瘤(常在升主动脉)。有时亦可累及其他大动脉,冠状动脉口偶亦受累而致供血不足。所有这些并发症都是滋养血管(vasa vasorum)的闭塞性动脉内膜炎所致,使大血管的内膜和中膜受到损害。由于导致升主动脉扩张,终使瓣环拉大,关闭不全,但瓣叶仍是正常的。患者最终可能死于充血性心力衰竭。有些梅毒性主动脉瓣关闭不全病例,置入人造心瓣膜后收到一定效果。动脉瘤有时可以搏动性肿块膨出于前胸壁。梅毒性主动脉炎亦可累及降主动脉,但几皆在肾动脉近端,故与动脉硬化性主动脉瘤时不同,后者常在肾动脉下方。

通常是在初发感染后 5～10 年内发生,也有须待 20～30 年才有明显临床症候出现。据信心血管梅毒男多于女,黑人可能比白人要多。但先天性感染后不会发生心血管梅毒,此中原委现亦不详。

无症状主动脉炎,最好是从胸片上看到升主动脉壁钙化而作出诊断。梅毒性主动脉瓣关闭不全的体征,与其他病因性主动脉瓣关闭不全时相同。主动脉瓣环扩张所致关闭不全时的渐弱型杂音,常以**胸骨右缘处**最为响亮。梅毒性主动脉瘤可为梭形,但以囊状居多,不易发生主动脉壁剖离(夹层形成)。10%～20%心血管梅毒病人伴有神经梅毒。

现在梅毒作为主动脉瓣关闭不全病因,老人比年轻病人相对为多,这是因为晚期心血管梅毒的发生在不断减少。

神经梅毒

神经梅毒(neurosyphilis)可分为 4 类:无症状性,脑膜血管性,脊髓痨,麻痹性痴呆。本书第 474 章已有更详论述。分类不是绝对的,相互间重合亦甚常

见。现在神经梅毒中,作为经典综合征的变异型病例,比过去更多,可能是抗菌药用于其他疾病的影响。

无症状神经梅毒

无症状神经梅毒是指梅毒病人在无神经症候的情况下,检出CSF异常,如细胞数增多、蛋白增高,美国性病研究病(VDRL)试验阳性(见"血清学试验"及表349-2)等。虽然还有很多其他病变可使CSF细胞数增加或蛋白增高,但在无腰穿创伤的情况下,CSF VDRL试验假阳性的情况是极为罕见的。CSF常发现蛋白总量增高,淋巴细胞数增多。初发感染2年后如CSF仍为正常,以后CSF不致发生阳性改变。虽然未获治疗的二期梅毒病人,约50%会发生CSF改变,但苄星青霉素(benzathine penicillin)240万单位肌肉注射,即可防止病情发展到晚期显症性神经梅毒的地步。因此,早期梅毒病人无需常规腰穿检查CSF,除非已知病人感染HIV。遗憾的是这样一来,对较后期梅毒往往也不做腰穿了,而是以估计对神经梅毒(如果有的话)有效剂量的青霉素径予治疗。因此现在对无症状性神经梅毒的发生率和过程,已知之甚少了。

有些实验室对CSF做荧光密螺旋体吸收即FTA-ABS试验(见"血清学实验"及表349-2)。热衷于这样的试验,是由于大量证据表明:未经治疗的神经梅毒病人,CSF-VDRL反应可能阴性。而临床症候符合神经梅毒,CSF原亦正常的病人,FTA-ABS试验则能取得阳性结果。虽然不乏这方面的报道,但CSF FTA-ABS试验仍未规范化,而且有迹象提示反应性CSF试验结果是由于血清抗体向CSF被动转移。现在虽然已有非反应性CSF FTA-ABS可用于排除诊断,但仍不应单凭CSF FTA-ABS试验来诊断无症状(或有症状)神经梅毒(见"血清学诊断"及表349-2)。

表349-2

梅毒血清学试验

类型	应用
非密螺旋体(抗心脂)抗体	
VDRL(-玻片絮状反应)	筛检,定量,治疗后反应
RPR(圆盘)(凝集反应)	筛检
特异性密螺旋体抗体	
FTA-ABS(免疫荧光及血清吸附)	确诊,诊断;不用于常规筛检
MHA-TP(微量血凝)	与FTA-ABF相似,但可定量及自动检测

FTA-ABS=荧光密螺旋体抗体吸收试验;MHA-TP=苍白密螺旋体微量血凝试验;RPR=快速血浆反应素试验;VDRL=(美国)性病研究所试验。

梅毒性脑膜炎

急性及亚急性无菌性脑膜炎,可见于一期梅毒后的任何时段,但一般是在感染后第1年中发生的。病变常累及脑底,引起一侧或双侧性脑神经麻痹。约10%病例的脑膜炎是与二期梅毒同时发生。CSF可见淋巴细胞增多,蛋白含量增高,葡萄糖含量一般正常。CSF-VDRL几乎皆有反应。少数病例CSF中糖量亦减低。故其表现可能类似结核性或真菌性脑膜炎以及各种非化脓性脑膜炎。

脑膜血管梅毒

有些病例的动脉内膜和血管周围炎症足以引起脑血管栓塞形成及脑梗死。一般是在初发感染后5~10年发生,男子较多,并常同时伴有无菌性脑膜炎。但是即使是梅毒血清学试验阳性的病人,脑血管意外大多也不是梅毒性动脉炎引起的。虽然如此,有梅毒史的青年病人,如无其他脑血管意外病因,仍应考虑梅毒。

脊髓痨(运动性共济失调)

脊髓痨(tabes dorsalis)是缓慢进行性变性病,累及脊髓后柱和后根,致使末梢反射进行性丧失、振动觉和位置觉障碍,共济失调进行性加重。晚期病例受累肢体的大关节可能发生慢性破坏性改变(Charcot关节)。膀胱失禁和阳痿亦常见。原因不明性突发剧痛危象,是典型表现之一。任何部位皆可发生,但以下肢最为常见。因腹部剧烈锐痛而致剖腹探查者,也不少见。以上发作,可因受寒或其他原因激起,亦可无任何显见诱因。

视神经萎缩约见于20%病例。他们中间,90%皆有瞳孔改变:两侧瞳孔变小,遇光不能进一步收缩,但调节时仍能正常收缩(Argyll-Robertson瞳孔)。

发生脊髓痨的病因仍未明确。从脊髓后柱和背根中皆未发现螺旋体。

起病一般较迟,常于初期感染后20~30年开始出现。据信白人和男子较多。典型病例可有电击样痛、共济失调、Argyll-Robertson瞳孔、深腱反射消失、后柱功能丧失等症候,诊断不难。非典型病人亦可令人困惑,特别是约30%~40%病人血清VDRL试验正常,10%~20%病人CSF-VDRL亦正常(甚至青霉素问世前亦有此情形)。但血清FTA-ABS试验几皆有反应。

治疗亦难满意。青霉素一般只能制止病情发展,

而不能使已有症状清除。有人报道卡马西平(carbamazepine)每日 400 ~ 800 mg,治疗电击样疼痛有效。

脊髓痨现在估计已不多见,但据丹麦对 1961—1970 年 10 年间新诊断梅毒病例的统计,所有梅毒病人中,约 10% 有脊髓痨,而有神经梅毒临床征象者中,40% 有之。

麻痹性痴呆(全身麻痹症)

麻痹性痴呆(general paresis)是一种慢性脑膜脑炎,可使大脑皮质功能逐渐丧失。一般发生在初发感染 10 ~ 20 年后。病理上是血管周围和脑膜的慢性炎症反应,脑膜增厚,并有颗粒性室管膜炎和皮质实质变性,组织中有大量螺旋体。

麻痹性痴呆的最大破坏性影响是在精神方面。有效青霉素疗法的应用,已使此症大为减少。美国因梅毒性精神病而初次进入精神病院的人,已从 1940 年的 7694 例,减至 1968 年的 154 例,这是有确切统计的最后一年资料。

麻痹性痴呆早期为非特异性症状,如激惹、疲惫、头痛、健忘、人格改变等。以后出现记忆障碍、判断缺陷、缺乏洞察力、精神错乱,精神抑郁或兴高采烈。患者可有妄想,有时出现惊厥发作。其他皮质功能亦可丧失,包括麻痹、失语等。

体检主要为意识状态方面的改变。脑神经麻痹罕见。视神经萎缩亦少。完全性 Argyll-Robertson 瞳孔也不常见,但瞳孔不规整及其他改变不算少见。末梢反应常稍增强。

CSF 几乎皆有改变,细胞数(淋巴细胞)增多,总蛋白量增加。CSF 及血清 VDRL 常为阳性。早期青霉素治疗收效甚佳,但已治病例中,以后发生进行性神经病变者,仍达 1/3。砷剂治疗时代,曾以疟疾诱导发热,以辅助治疗,现已不用。

典型麻痹性痴呆现虽甚少,但对病因不明的神经性疾病,仍应想到梅毒的可能。

梅毒与 HIV 相互作用

梅毒与 HIV 感染在很多层面上相互有关。因此对新诊断的梅毒病例,应想到是否同时伴有 HIV 感染,以及二者可能是如何相互作用的。同样,面对新诊断的 HIV 感染,也应想到是否有此前尚未诊断的梅毒。

像其他生殖器溃疡一样,梅毒患者发生 HIV 感染的风险也增加 3 ~ 5 倍。估计是生殖器溃疡的存在,作为 HIV 的进入门户,可使接触者更易受染。HIV 感染者获致梅毒,感染的天然历程亦可不同。感染 HIV 的梅毒患者,比未感染 HIV 的梅毒患者更易以二期梅毒出现。而且感染 HIV 的二期梅毒病人,比 HIV 阴性梅毒病人更多伴有下疳,提示兼具 HIV 感染可使下疳的愈合推迟,或使二期梅毒症候加速出现。

有几份报告提示神经梅毒在 HIV 感染者中更为常见,但此说尚未为大样本或有周密对照安排的研究所证实。感染 HIV 的梅毒病人,如治疗失败,可能比无 HIV 感染者更易出现神经梅毒。

多数专家都同意,以当前推荐的疗法治疗梅毒,伴有 HIV 感染的梅毒病人更易发生失败。但是失败的增长幅度很小,因此目前尚无需推荐其他疗法。倒是应该对这类病人进行更加严密的随访,以及早发现治疗失败,防止病情发展,或将感染传及他人。

先天性梅毒

先天性梅毒(congenital syphilis)是孕妇的梅毒经胎盘血源性传播给胎儿。美国先天性梅毒的诊断率,1975 年第一次降至每年千例以下,到 1988 年每年已不到 500 例,此后由于成人中梅毒流行,先天性感染也随之增加。从 1990—1993 年,每年上报的先天性梅毒新患已达 3000 例以上。每一例先天性梅毒都是一个悲剧,因为他们本来是可以通过更好的病例上报系统和正确的出生前医疗而被防止的。所有未来母亲都应在妊娠开始和即将结束时作 VDRL 试验。

早到 9 ~ 10 周流产的孕体,即可发现螺旋体。母亲梅毒未获治疗,早期对胎儿的感染风险最大,以后风险缓渐下降,但至少在感染后 5 年,都是可能感染胎儿的。母亲在妊娠 16 周前得到充分治疗,一般即可使新生儿不致发生有临床症候的病变。治疗更晚,即未必能防止儿童的晚期后发病。母亲感染未获治疗,可致死产、新生儿夭亡、早产及有早或晚期先天性梅毒症候的活婴。

早期先天性梅毒症候,虽常见于围生期,但也可能要到患儿出院时发生。病情有如成人的三期梅毒,只是皮疹可为水疱或大疱性,这在成人是极为罕见的。还常有鼻炎、肝脾大、溶血性贫血、黄疸及假性麻痹(一个以上肢体不活动,系疼痛性骨软骨炎所致)。血小板可能减少,白细胞则增多。先天性梅毒的早期须与风疹、巨细胞病毒感染、弓形虫病、细菌性脓毒症等鉴别。

晚期先天性梅毒是指出生2年以后发病的先天性梅毒。病变仍可隐而不显,无晚期损害出现。心血管异常尚未在先天性梅毒中见到。神经症候常见,可有第8脑神经性耳聋及间质性角膜炎。后者约见于10%患儿,但可能要到10岁以后出现。骨膜炎可使额骨隆起,鼻梁塌陷(鞍鼻),上颌发育不良,胫骨前弯("军刀胫")。膝可见迟发性关节炎(Clutton关节)。恒牙典型改变即Hutchinson齿,上切牙间距大,中有切迹,渐细如杆锥形。磨牙亦可出现多个发育不良的牙尖("桑葚状磨牙")。有些后期病征如间质性角膜炎和Clutton关节,可能是过敏反应所致,皮质激素有时有助。

诊断

暗视野检查

最确切的诊断方法是从早期获得性或先天性梅毒损害中,发现形态和活动典型的螺旋体。一期梅毒以及二期和先天性梅毒湿润的黏膜损害,暗视野检查(darkfield examination)常能取得阳性结果。二期梅毒淋巴穿刺,有时亦为阳性。但一期梅毒时,亦可由于患者对损害处用过肥皂或其他毒性化合物,而使检查得出假阴性结果。因此一次阴性结果不能排除梅毒。对有可疑损害而暗视野初查阴性的病例,最好关照不要清洗病损处,每天回来,连续检查两次。但在临床实践中,对高危对象(吸毒者,同性恋活跃男子)在进行血清学检查后,即对其疑似损害直接予以治疗更为稳妥。口腔特别是龈缘附近亦可有螺旋体存在,形态学上与苍白密螺旋体无异,通常应由临床表现、病史及血清学试验做出诊断。

做暗视野检查时,可疑溃疡性损害表面应以盐水纱布清洁,不要造成出血。因如标本中有红细胞存在,少量苍白密螺旋体即难以窥悉。挤压损害(戴手套操作)有助于取得浆液,置于玻片上,覆以盖玻片,即可以暗视野显微镜检查。活的苍白密螺旋体来回缓慢运动,沿其长轴作旋转运动,而不是在中心部位90度突然屈曲。由于临床医师多无适当设备,也不熟悉暗视野检查技术,故应请公卫部门协助。活检及病理标本荧光抗体染色或银染,亦可发现苍白密螺旋体。

血清学试验

检查体液抗体的血清学试验,广泛用于苍白密螺旋体感染诊断的,有两大基本类型:(1)非密螺旋体试验,检测与双磷脂酰甘油(心脂)反应的抗体,实为很多组织的正常成分;(2)特异性密螺旋体抗体。对心脂的非特异性抗体,过去称为**反应素**(reagin),应予废弃,以免与另一"反应素"IgE混淆。梅毒时所用试验种类见表349-2。

非密螺旋体试验

抗心脂抗体(anticardiolipin antibodies)是Wassermann 1907年最先发现的,他以先天性梅毒肝浸液为抗原做补体结合试验。以后发现正常肝脏和其他很多组织,也有同样的抗原。现在用于这类试验的抗原,是从牛心提取的。感染苍白密螺旋体的病人,何以对这种正常组织成分产生的抗体效价增加,现在还没有找到令人信服的解释。

Wassermann试验现已为相关试验所取代。现在用来检测抗心脂抗体的规范试验,是VDRL试验,它是一种简易定量玻片絮状试验。还有很多类似试验,包括快速血浆反应素(RPR)试验和非加热血清反应素(USR)试验,亦常用于梅毒的筛查。

VDRL和相关试验都简便易行、高度规范而费用低廉,故为首选筛检试验。由于VDRL和RPR都易定量,因此在追查治疗效验上也是首选方法。但因VDRL和RPR检测的抗体是作用于组织的一种正常成分,因此很多情况可能得出假阳性结果。VDRL发生假阳性结果的病人百分数,决定于梅毒在该社区的流行度;梅毒流行度愈低,由非梅毒病因引起VDRL反应的百分数愈高。

下疳出现后约1周,VDRL试验开始转为阳性。在一大组一期梅毒病人中,约2/3 VDRL试验阳性。由此可见,VDRL阴性不能排除一期梅毒,特别是损害出现还不到1周时。二期梅毒病人,VDRL试验阳性率几达99%,对此仅有的例外是抗体效价增高达到抗体过剩的情况,此时稀释血清再做测试,反会使原先的阴性结果转为阳性。伴有HIV感染的病人,梅毒血清反应可能发生改变。据一大组梅毒病例统计,合并HIV感染者的非密螺旋体试验效价,高于无HIV感染的对照组。但也有病例报道指出:晚期HIV感染者血清学反应发生迟延或无反应,只能由典型损害的活检取得诊断。但对多数HIV感染病人来说,梅毒血清学试验仍不失为诊断和治疗的实用方法。梅毒较后期,VDRL反应性常减低,在心血管和神经梅毒病人中,VDRL试验阳性率只有70%左右。

VDRL 试验的**定量效价**，对诊断不无小补，而用于疗效追查，则受益殊多。以产生阳性结果的最高稀释度回报。多数二期梅毒病人，效价都不低于 1:16；而 VDRL 假阳性者，效价多在 1:8 以下。但没有一个效价本身即足以诊断。但两份血清检测的效价明显增长（4 倍以上），强烈提示急性梅毒。

密螺旋体试验

特异性密螺旋体试验亦有多种。应用最广的是荧光密螺旋体抗体吸收（FTA-ABS）试验。患者血清经非致病性可培育密螺旋体浸液吸收，以清除交叉反应类密螺旋体抗体。微量血凝法检测苍白密螺旋体（MHA-TP），则是对已结合苍白密螺旋体抗体的红细胞的凝集反应。

这些试验中涉及的抗原确切性质，仍未明了。不能使苍白密螺旋体在无细胞培养基中生长，是抗原鉴定的重大障碍。近来把苍白密螺旋体克隆到大肠杆菌中，获得成功，可能使这个问题得到解决。不同试验时的抗体反应性，已从所有主要的免疫球蛋白（IgG，IgM，IgA）发现。利用荧光素标记的抗人 IgM，已开发出改良 FTA-ABS（IgM FTA-ABS）。后者对早期先天性梅毒的诊断有一定帮助，但对成人急性和陈旧性感染的鉴别无何作用。

FTA-ABS 最好用做确认试验，操作上它比 VDRL 稍难，不能轻易定量。试验敏感，特异性亦高，正常人中阳性率仅约 1%；一期梅毒病人中，阳性率 85%，二期梅毒 99%，晚期梅毒至少亦在 95%。因此，心血管和神经梅毒病人，可能这是唯一能得出阳性结果的试验。晚期梅毒病人，虽经充分治疗，FTA-ABS 的反应性常保持终生。其他密螺旋体病如品他、雅司、地方性梅毒（前称贝结病即非性病性梅毒〈bejel〉）时，FTA-ABS 及 MHA-TP 皆为阳性（第 350 章）。

FTA-ABS 以荧光辉度强弱，从边缘性到4 + 回报。就临床角度而言，边缘性与无反应（阴性）的意义是相同的。多数实验室皆以 1 + 阳性作为反应性报告，但有些研究证明这样的结果可能很难再现。因此也有个别实验室只对2 + 以上回报阳性。无梅毒相关病史及临床症候的人，如 FTA-ABS 反应阳性，应再作 FTA-ABS 复查。选择另一密螺旋体试验如 MHA-TP，对可疑病例可能也有帮助。

MHA-TP 对一期梅毒的敏感性，不如 VDRL 及 FTA-ABS。除此以外，敏感性和特异性几与 FTA-ABS 相同，即几乎所有二期梅毒和 95% 以上晚期梅毒病例，皆可获得阳性结果。梅毒不同时期的血清学反应率见表 349-3。

表 349-3

未治梅毒病人血清学试验阳性率

分期	VDRL（%）	FTA-ABS（%）	MHA-TP（%）
一期	70	85	50～60
二期	99	100	100
隐性/晚期	70	98	98

FTA-ABS = 荧光密螺旋体抗体吸附试验；MHA-TP = 苍白密螺旋体微量血凝测定；VDRL = 性病研究所试验。

梅毒血清学试验假阳性问题

除梅毒外，还有很多疾病亦可使 VDRL 及 RPR 试验出现反应。所谓假阳性结果是指无梅毒临床症候及病史，血清 FTA-ABS 或 MHA-TP 试验阴性的病人，检测到可再现的阳性结果。

少数非典型肺炎、疟疾及其他细菌或病毒性感染病人，VDRL 可呈短时（<6 个月）假阳性，牛痘及其他疫苗接种后，偶亦如此。VDRL 长期（>6 个月）假阳性，自身免疫病时相对为多，如系统性红斑狼疮（SLE）、静脉吸毒、HIV 感染、麻风以及老人等。据报道，SLE 病人中，VDRL 试验假阳性率约 8%～20%，而且可以在 SLE 症候发生前多年出现。因此 20 岁以下少女 VDRL 长期出现假阳性，今后发生 SLE、甲状腺炎及其他自身免疫病的可能性甚大，应予严密随访，并持续很长一段时间。约 1/3 注射毒品的人，VDRL 试验假阳性，约 1% 以上 70 岁老人和 10% 80 岁以上老人，VDRL 出现低效价假阳性。假阳性大多效价不高（<1:8），但也有个别淋巴瘤及其他疾病患者，VDRL 假阳性效价极高。

FTA-ABS 阳性一般反映近期或过去梅毒。但在 SLE 和一些伴有高丙种球蛋白血症的慢性炎症性病变如类风湿性关节炎、胆汁性肝硬化等时，FTA-ABS 假阳性率也较高。

有时还会遇见这种情况：FTA-ABS 出现有再现性阳性，病人无梅毒相关病史及临床症候，也没有可能出现 FTA-ABS 假阳性的有关疾病证据。此时最好是检查 CSF 蛋白总量、细胞数和 VDRL 以排除神经梅毒。如仍有可疑，而病人对青霉素也不过敏，则把他们视同梅毒径予青霉素治疗，可能是最明智的抉择。

先天性梅毒的 IgM FTA-ABS 试验

VDRL 或 FTA-ABS 阳性母亲娩出的婴儿 VDRL 及 FTA-ABS 阳性,是由于反应涉及的 IgG 抗体能经胎盘被动转移。由于很多先天性梅毒婴儿出生时临床情况是正常的,数周后才会出现严重显症性病变,因此确定新生儿 VDRL 或 FTA-ABS 阳性,是由于母体抗体被动转移,还是活动性感染,甚为重要。由于母亲的 IgM 抗体不会向胎儿被动转移,因此开发了 IgM FTA-ABS 试验,用于新生儿梅毒的检查。遗憾的是,在迟发性先天性梅毒患儿中,IgM FTA-ABS 试验有约 35% 的假阴性率,还有约 10% 假阳性率。因此 IgM FTA-ABS 试验对新生儿梅毒的诊断作用有限。

如母亲在妊娠期间已对梅毒进行充分治疗,婴儿出生时临床情况正常,则可选择以系列检查和 VDRL 试验进行周密随访。如 VDRL 反应是由于母亲抗体的被动转移,则生后 2 月,反应效价将明显下降。效价增高,提示活动性病变,应予治疗。考虑到对 VDRL 阳性而临床情况正常新生儿的随访可能半途而废,很多医生宁可立即进行有效治疗;好在新生儿中青霉素过敏风险是极低的。

治疗

苍白密螺旋体对青霉素高度敏感,青霉素 G < 0.01 μg 即有抑制作用。但因密螺旋体分裂很慢,而青霉素只对分裂中细胞有效,因此青霉素血清水平须保持多日。动物和人类研究证明:感染时间延长,治疗亦须相应增加。目前为梅毒推荐的治疗方案见表 349-4。

早期传染性梅毒

早期梅毒(< 1 年)可以苄星青霉素 G(benzathine penicillin G)240 万单位一次性肌注治疗,由此可以提供虽低但有效的血清水平 2 周以上。1940 和 1950 年代对此疗法的研究证明:在这样的血清水平和疗程治疗下,约 95% 病例可获治愈。其余有临床或血清学复发征象的 5% 病例,有些实际上可能是再次感染(复感)。此期无须做 CSF 检查,因为青霉素治疗可以防止以后神经梅毒的发生。治疗后 24 小时,初期损害中的活动性密螺旋体即可消失。

一次性注射水剂普鲁卡因青霉素 240 万单位,可在短时内达到较高水平,对已发生的早期梅毒无效,但如尚在潜伏期则可治愈。当前以头孢曲松治疗淋病,对潜伏期梅毒可能也能治愈,但资料还很少,故以头孢曲松治疗淋病的患者,如有理由怀疑接触过梅毒,应做周密随访。有几份病例统计指出:淋病患者合并潜伏期梅毒的发生率在 2% 以上。

对青霉素过敏病人,可用多西环素(doxycycline)100 mg 每日 2 次共 14 日。不是以非青霉素治疗的病

表 349-4

美国公卫署推荐的梅毒青霉素疗法

梅毒治疗适应证 †	剂量和用法*	
	苄星青霉素 G	水剂青霉素 G 或普鲁卡因青霉素 G
一期、二期和早期隐性(< 1 年)梅毒;流行病学治疗	总量 240 万单位;120 万单位 2 支 1 次肌注	总量 480 万单位肌注,每日 60 万单位连续 8 日
晚期隐性(> 1 年)梅毒或"隐性期"未查 CSF;心血管梅毒,晚期良性(皮肤、骨、内脏树胶肿)梅毒	总量 720 万单位;每次 240 万单位肌注,7 日 1 次,共 3 次 21 日	总量 900 万单位肌注,每次 60 万单位,每日 1 次,共 15 日
显症或无症状性神经梅毒	水剂(结晶)青霉素 G 200 万 ~ 400 万单位静脉注射 4 小时 1 次,至少 10 日	普鲁卡因青霉素 200 万 ~ 400 万单位肌注每日 1 次,加丙磺舒 500 mg 口服每日 4 次,共 10 ~ 14 日
先天性梅毒		
婴儿	CSF 正常:总量 500 000 U/kg 1 次或分次肌注	CSF 异常:总量 50 000 U/kg 每日肌注,连续 10 日 ‡
较大儿童	CSF 正常:同早期先天性梅毒,可用到 240 万单位	CSF 异常:水剂结晶青霉素 20 万 ~ 30 万 U/(kg · d)静脉注射共 10 ~ 14 日

CSF = 脑脊液。

* 每次剂量可在两侧臀部分注,以减少不适。

† 孕妇梅毒视梅毒分期而定。

‡ 水剂青霉素为每日分 2 次静注;普鲁卡因青霉素为每日 1 次肌注。

例，尤须加强随访，因为病人对长期服药未必能坚持不渝，而对这些疗法的驱梅效果临床评估亦嫌不足。阿奇霉素 2.0 g 1 剂疗法，头孢曲松 2 g 每日肌注疗程 10 日，也能收效，但亦未充分研究。大观霉素及喹诺酮类抗生素对梅毒实际无效。红霉素疗效可疑。

1 年以上梅毒的治疗

治疗神经梅毒（第 474 章）所需青霉素剂量，应比病程 <1 年的梅毒大。一般说来，麻痹性痴呆病人的治疗效果，比脊髓痨好，但前者治疗后还会留下一些感染的残余影响，晚期病例尤其如此。脑膜血管梅毒病人，一般收效良好，但缺血性梗死所致残余损害例外。已发表的研究报道显示：神经梅毒病人如无 HIV 感染，则在青霉素 G 总量 600 万 ~900 万单位治疗下，约 90% 患者都能收到满意疗效。

过去推荐苄星青霉素治疗神经梅毒，但就此进行的研究还相对较少。苄星青霉素治疗时，CSF 和眼房水中未能达到可检测水平。同时伴有 HIV 感染的病例中，也有个别治疗失利的报道。因此有充分理由以青霉素 G 静脉注射的方法治疗这类病人（每日 2000 万单位，至少 10 日）。治疗神经梅毒开始用药后，有时 CSF 细胞数增多 7 ~ 10 日，原来检查正常的 CSF 可能暂时出现异常。

有限资料提示：苄星青霉素总量 720 万单位（每次 240 万单位每周 1 次共 3 周）治疗隐性梅毒，即使已有无症状神经梅毒，亦可治愈。但是考虑到苄星青霉素对某些 CSF 梅毒可能无效，因此一切隐性梅毒病人最好都作 CSF 检查，以排除无症状性神经梅毒。这点在 HIV 阳性病人尤为重要。也可以这样安排，即在 2 年随访期满时，再作腰穿，如 CSF 正常，即可告慰病人：以后不致发生神经梅毒。

但对心血管梅毒，没有证据表明抗菌药物治疗有何临床效益。虽然如此，对心血管梅毒仍应建议治疗，以防病情继续发展，而且还有约 15% 心血管梅毒病人伴有神经梅毒。

也没有证据表明其他抗菌药物对较后期梅毒治疗有效。因此如病人对青霉素过敏，治疗前应先做 CSF 检查。四环素或多西环素治疗 4 周，可能有效。

妊娠期梅毒

孕妇都要作 VDRL 或 RPR 试验，如梅毒可能性很大，分娩前应再做第二试验。考虑到胎儿的风险，VDRL 阳性孕妇应尽量进行检查和治疗。如确诊性 FTA-ABS 试验阳性，而病人又未做过青霉素治疗，应按上述早期或晚期梅毒治疗方案，给予适量青霉素治疗。青霉素过敏病人不可以四环素或红霉素治疗，因为四环素有毒性反应，而红霉素则无效验。可以考虑为青霉素脱敏，但亦不无风险。如 VDRL 阳性但 FTA-ABS 阴性，而患者无梅毒临床症候，可暂缓治疗；但应于 4 周后，再做定量 VDRL 及另一 FTA-ABS 试验以事复查。如 VDRL 效价增长 4 倍以上，或有梅毒病征发生，即应治疗。如复查结果诊断仍有可疑，亦应治疗以防对新生儿可能构成病变。治疗后，每月应做定量 VDRL 随访，如效价增长 4 倍以上，应再次治疗。

先天性梅毒

正确治疗母亲，一般即可防止新生儿的活动性先天性梅毒。但受感染婴儿出生时亦可显示正常，母亲在妊娠期获致感染时，婴儿血清学检查亦可阴性。如母亲未经治疗或治疗不当，或不是以青霉素治疗，婴儿出生时仍应治疗；如母亲虽经可能有效的治疗，但尚未收到治疗效验，或婴儿出生后数月内，难以从事周密追查，则为慎重计，出生后亦应给予治疗。婴儿治疗前应先作 CSF 检查。如 CSF 正常，一次性注射苄星青霉素 G 5 万 U/kg 即可。如 CSF 异常，应以水剂青霉素 G 5 万 U/kg 肌肉或静脉注射，每日 2 次，疗程不少于 10 日。亦可用普鲁卡因青霉素 G 5 万 U/kg 每日 1 次，疗程 10 日。这样安排治疗，是因为苄星青霉素在 CSF 中不能达到足够的杀密螺旋体水平，而水剂或普鲁卡因青霉素则有证据表明能在 CSF 中达到足够水平。很多专家认为，受染婴儿的各种梅毒，都应以普鲁卡因或水剂青霉素治疗，以保证 CSF 达到足够水平。8 岁以下儿童不可以四环素治疗。除青霉素外，其他抗菌药都不宜用于先天性梅毒的治疗。

随访检查

一切 HIV 血清阴性的早期梅毒或先天性梅毒病人，治疗后 6 ~ 12 月应回院作 VDRL 效价定量和临床检查。治疗失败更多见于 HIV 感染者，对他们一般虽无需给予更强烈治疗，但应给予更严格的随访检查。治后 1，2，3，6，9，12 个月，都应做血清学试验。

晚期隐性梅毒病人,治疗24个月亦须检查,如治疗前未查CSF,出院前应做腰穿,以排除治疗不足所致无症状性神经梅毒。

约85%早期(一期、二期及三期早期)梅毒病人,治疗后12~24个月,定量VDRL已无反应。VDRL反应长期持续存在,见于初查VDRL效价较高、长期感染、病情已入较晚期(一期 < 二期 < 早期隐性)和反复感染等情况。也有少数早期梅毒病人,VDRL长时间保持低效价反应性。但治疗后长期VDRL低效价反应,在晚期梅毒病人中常见得多,不足为异。虽经充分治疗,FTA-ABS亦可多年保持阳性。但如治疗后VDRL效价增长4倍以上,则为复治的重要依据。早期梅毒病人治疗后,对再次感染仍极易感,治疗后临床和血清学复发,很多实际上可能是复感。因此他们的出现是反映流行病学上病例发现工作的失败,未对病人的性接触者进行预防性治疗。

神经梅毒病人的血清学追查至少须经3年,CSF每6个月亦须复查一次。CSF细胞数增多是首先消失的异常,但可能也要1~2年细胞数才能恢复正常。CSF蛋白水平较高,下降较慢,以后是CSF-VDRL阳性,可能须经多年才能转阴。现在还不清楚,大剂量青霉素静注疗法能否使CSF更快恢复正常。随访期间CSF细胞数、蛋白含量和VDRL效价增高,都是复治指征。

流行病学调查和治疗

一切梅毒病人,都应向公卫管理部门报告。在无有效疫苗的情况下,控制梅毒只能依靠发现和治疗一、二期梅毒病例,切断其继续传播,以及在发生传染性损害前,及时发现和治疗潜伏期梅毒病人。一切早期(<1年)梅毒病人,都应由资质合格人员详为了解近期性接触情况。早期梅毒病人提名的近期性接触者,经查约16%有未经治疗的活动性梅毒;他们认为可疑或相关人士中,有活动性梅毒的大约也有此数。

多数专家都主张,早期梅毒的性接触者,即使检查时临床及血清学表现正常,亦应给予治疗,对此美国学者呼吁尤为强烈。这是因为调查表明:有梅毒传染性损害的病人提出的此前30日中性接触者,即使临床表现正常,如不治疗,约30%也会发生梅毒。通常是对90日内所有性接触者进行预防性治疗,尽管接触者中的梅毒病例,几乎都是在此前60日内发生性关系的。

JARISCH-HERXHEIMER 反应

约60%早期梅毒病人治疗后出现短暂发热反应,较后期梅毒病人中,也有相当数量有此情形。一般是发生在治疗后最初数小时中,6~8小时达到高峰,12~24小时内消失。体温增高常为轻度,并常伴有肌痛、头痛和周身违和。反应期间,二期梅毒的皮肤损害常更加剧,原来看不见的皮肤损害也能看到了。这些一般皆无临床意义,多数病例只需给予水杨酸盐。冠状动脉口及视神经梅毒病人发生Herxheimer反应时的局部炎症,从理论上说有引起严重损害的可能,早年文献中,这个问题有过很多讨论,但近来发现“局部Herxheimer反应”对病人实无构成明显风险的证据。为防止Herxheimer反应的不良效应,曾提议应用皮质激素,但并无证据表明此举除退烧外,有何临床效益,或有何必要作此处置。以小剂量青霉素进行治疗也不能防止Herxheimer反应的发生。

Herxheimer反应的发生机制仍未明了。可能是螺旋体释出抗原所致。有证据表明反应时补体级联反应被激活(第45章),包括对C3,C4,C6,C7等组分的暂时性消耗,密螺旋体抗体暂时减低,还有证据表明:Herxheimer反应时,鲎变形细胞明胶试验(limulus amebocyte gelatin test)阳性提示有内毒素血症(endotoxemia)发生,虽然苍白密螺旋体并不含有有生物学活性的内毒素。这些看似矛盾的现象,也许可以这样来解释,是否反应能促使肠释出内源性内毒素。

治疗后密螺旋体持续存在

人类和家兔研究都证明:有效治疗后,仍能通过银染从淋巴结中发现螺旋微生物。有效治疗后为家兔接种淋巴结、CSF或眼液,有时还能发现有毒力的活密螺旋体。但这些确认密螺旋体持续存在的情况极为罕见。因此目前还无需为治疗后毒性密螺旋体继续存在而忧心忡忡,但CSF梅毒可能例外,此处情况尚须深入研究。对青霉素耐药的苍白密螺旋体突变株选择性存在的问题,亦未证实。

预防

家兔长期感染毒性苍白密螺旋体后,发生牢固免

疫(solid immunity)。但迄今还不能单由免疫血清或免疫淋巴细胞对实验动物实施免疫性的被动转移,提示细胞免疫和体液免疫都是免疫所必需的。家兔多次注射经照射或寒冷灭毒的密螺旋体,已达到有效免疫。但是要使实验动物建立有效免疫,需要多次注射和接种大量密螺旋体。由于这一原因,加之苍白密螺旋体又不能以毒力状态在无细胞基质中生长,因此短期内尚无研制疫苗的可能。但人类在长期感染后,确能产生明显免疫。目前控制梅毒还只能依靠医生的临床警惕性,发现病例及时向公卫部门报告,积极进行流行病学调查,以及抓紧对性接触者的预防性治疗。

推荐阅读

Cox DL, Chang P, McDowell A, Radolf JD. The outer membrane, not a coat of host proteins, limits the antigenicity of virulent *Treponema pallidum*. Infect Immun, 1992, 60:1076 - 1083.
限制毒性苍白密螺旋体抗原性的是外膜而非宿主蛋白包膜。本文作者等为梅毒病原体研究提供了新的资料,指出体液抗体不能控制也不能防止感染。

Hook EW 3rd, Marra CM. Acquired syphilis in adults. N Engl J Med, 1992, 326:1060 - 1069.
成人获得性梅毒的综述,包括梅毒与 HIV 的相互影响。

Kassutto S, Sax PE. HIV and syphilis coinfection: Trends and interactions. AIDS Clin Care, 2003, 15:9 - 15.
HIV 与梅毒重复感染的综述。

Macaron NC, Cohen C, Chen SC, et al. Cutaneous lesions of secondary syphylis are highly angiogenic. J Am Acad Dermatol, 2003, 48:878 - 881.
二期梅毒的皮肤损害血管增生,可能是血管内皮生长因子和表皮生长因子作用所致。

Rolfs RT, Joesoef MR, Hendershot EF, et al. A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without immunodeficiency virus infection. N Engl J Med, 1997, 337:307 - 314.
伴有及未伴有 HIV 感染的早期梅毒病人强化治疗的随机试验。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,余益吾,闫蓉 校)

第350章
非梅毒性密螺旋体病

Edward W Hook Ⅲ

定义

非梅毒性密螺旋体病(nonsyphilitic treponematoses)如雅司、地方性梅毒(旧名“贝吉病”〈bejel〉或“非性病性梅毒”)、品他等,是由苍白密螺旋体的一些亚种(苍白密螺旋体雅司、地方性梅毒)和关系密切的微生物品他病密螺旋体(*T. carateum*)(品他病原)所致螺旋体病。像梅毒一样,非梅毒性密螺旋体病一般也是与传染性皮肤或黏膜损害直接接触而获致的。自然病史亦与梅毒相似。一期结节性或溃疡性损害,一般是经过数周潜伏期后,在接种部位发生。一期损害如未治疗,通过搔抓或血流播散而进入二期感染,出现皮肤、淋巴结、骨及软骨等不同症候。虽未治疗,一、二期感染症候仍可消失,并转为隐性感染,但在此期间,二期症候仍可周期性发作,历时数年。感染长期未获治疗的病人,有可能发生晚期后遗症,包括骨畸形、鼻软骨破坏、皮肤慢性改变等。

与梅毒不同,非梅毒性密螺旋体病主要是儿童病,不能经胎盘发生先天性感染,也不侵害中枢神经系统。苄星青霉素G治疗有效,世界卫生组织已在流行区推出大规模治疗措施。

病原

雅司(yaws)病原是苍白密螺旋体雅司亚种(*Treponema pallidum* subspecies *pertenue*);品他(pinta)病原是品他病苍白密螺旋体;地方性梅毒(endemic syphilis)的病原是苍白密螺旋体皮下亚种(*Treponema pallidum* subspecies *endemicum*)。引起非梅毒性密螺旋体的苍白密螺旋体亚种,与引起性病梅毒的苍白密螺旋体苍白亚种(*T. pallidum* subspecies *pallidum*)关系密切,DNA高度同源性,具有独特的病原体限制性抗原。像苍白密螺旋体一样,它们也是有螺旋结构的螺旋形细菌,直径约0.2 μm,长10 μm;能由暗视野法看到,但不能在体外长期培育。

分布和流行病学

雅司(yaws)流行于非洲热带、东南亚和大洋洲农村,以2~5岁儿童发生最多。地方性梅毒(endemic syphilis)见于非洲、东地中海国家、阿拉伯半岛、中亚和澳大利亚。品他(pinta)见于中南美热带地区,主要见于年龄较大的儿童和少年。人类是非梅毒性密螺旋体的唯一已知带菌者。螺旋体只能从皮肤破损处进入,如由搔抓及昆虫叮咬等。据信感染是通过与污染的手或污物直接或间接接触而传播的,个人卫生不良和居住拥挤有利于传播的发生。

临床表现

雅司是在接种处出现皮肤丘疹,潜伏期3~4周。最常见的部位是大腿和臀部。丘疹扩大、溃烂,形成浆液性疮痂,从中可以发现密螺旋体。发生丘疹的同时,局部淋巴结发炎;皮肤损害可在6个月内自行愈合。在此前后,全身出现二期皮疹,也是丘疹性损害,常有褐痂披覆。皮肤损害可以分批反复出现。还可发生乳头状瘤,足底出现角化过度性损害。长骨骨膜炎可致骨压痛,并可发热。数年间损害屡见复发,形成皮肤和骨的慢性溃疡及破坏性树胶肿性损害。

地方性梅毒在口腔和咽黏膜上形成斑块,并可在口角皮肤黏膜交接处发生分裂性丘疹(split papules)。

肛门、生殖器和皮肤擦烂区发生类似二期梅毒的损害。局部淋巴结炎常见，全身性皮疹则鲜有之。以上早期损害愈合后，即步入隐性期，以血清阳性为特征，亦可出现类似三期梅毒的晚期损害，如皮肤结节性溃疡、骨畸形以及可使腭穿孔的溃疡性损害等。

品他起病情况亦相似，即皮肤丘疹和局部淋巴结炎，继以全身斑丘疹性损害。初期损害愈合1～3年后，出现色素沉着性大斑，色褐或蓝，以后色素脱失而发白。以上演化时间不一，故同一病人可以同时具有色素沉着和脱失区。

诊断

临床诊断不易，与地方性梅毒的皮肤损害相似的其他皮肤病变有脓疱病(impetigo)，皮肤真菌感染等。早期皮肤损害，可由暗视野法直接检出病原体。淋巴结穿刺也能发现密螺旋体。但对任何一种非梅毒性密螺旋体病，都还没有特异性检测方法。梅毒血清学试验，可以从这些病人中检出交叉反应抗体。损害出现至少2周以后，性病研究所(VDRL)试验、梅毒血清学试验以及荧光螺旋体抗体吸附(FTA-ABS)试验等，皆可获得阳性结果。

治疗和预后

早期损害治疗首选长效苄星青霉素G 120万单位肌肉注射。晚期症候的病人，应注射2次，间隔7日。早期损害愈合迅速，血清阳性病例大多都能转阴。晚期破坏性损害改善较慢。

预防

通过1950年代大规模青霉素治疗，这些疾病的患病率都已减低。在此期间，世界卫生组织共治雅司约5300万例，品他约350 000例，收效均佳。但以上工作尚不足以根除该病，近年来雅司发生率又见增加。目前估计全球受染人数仍达250万，75%都是15岁以下少儿。减少疾病传播，尚须提高疫区人民的卫生和经济情况。

推荐阅读

Antal GM, Lukehart SA, Megeus AZ. The endemic treponematoses. Microbes Infect, 2002, 4: 83 – 94.
地方性密螺旋体病的优秀综述。临床描述甚详，对苍白密螺旋体各亚种间遗传差异，有精彩论述。

Koff AB, Rosen T. Nonvenereal treponematoses: Yaws, endemic syphilis, and pinta. J Am Acad Dermatol, 1993, 29: 519 – 535.
由于旅游者足迹已遍及世界各地，因此在某些情况下对非性病性密螺旋体病亦须酌为考虑。

Vorst FA. Clinical diagnosis and changing manifestations of treponemal infection. Rev Infect Dis, 1985, 7 (Suppl 2): S327 – S331.
本文证明群体中雅司由于青霉素集体治疗，毒力似已减低，表现为乳头瘤存在的时间缩短和抗体效价减低。

(王贤才；郭景甫 译；曾汉英，曹诚，闫蓉 校)

第351章
回归热

Molly A. Hughes
William A. Petri, Jr

定义

回归热（relapsing fever）是疏螺旋体属（包柔螺旋体属）（genus *Borrelia*）感染所致疾病，传播方式有二，即流行性虱传和地方性蜱传回归热。

病原

疏螺旋体直径约0.5 μm，长约5～40 μm。生长需氧并需长链脂肪酸。虱传回归热的病原是回归热疏螺旋体（*B. recurrentis*）。蜱传回归热的病原按其蜱媒命名，包括关系密切的达氏疏螺旋体（*B. duttonii*）（东半球）和赫氏疏螺旋体（*B. hermsii*）、特里蜱疏螺旋体（墨西哥疏螺旋体）（*B. turicatae*）和扁虱疏螺旋体（帕氏疏螺旋体）（*B. parkeri*）（北美）等。

流行病学

虱传流行性回归热（louse-borne epidemic relapsing fever）通过人类体虱在人际间传播，无动物宿主。疏螺旋体即匿居血淋巴中，当虱被碾压而死时，即可传给人类。战争时期卫生情况不良，有利于体虱传播，可致此病的流行。现在虱传回归热仍在中非和东非如埃塞俄比亚、乍得、索马里和苏丹以及南美安第斯山脉国家如玻利维亚、秘鲁等地流行。

蜱传地方性回归热（tick-borne epidemic relapsing fever）是钝缘蜱（*Ornithodorus*）引起的，它们就食于野生啮齿动物时（包括鼠和松鼠等）获致感染，这些动物就是病原微生物的天然宿主。美国回归热的发生只限西部海拔1500～8000英尺的潮湿山区，作为蜱媒的赫氏钝缘蜱（*O. hermsii*）即栖息于美国黄松（ponderosa pine）和黄杉（Douglas fir）丛林中。故如有在西部国家公园区内简陋小屋中过夜的历史，即为重要诊断线索。

病理和发病机制

疏螺旋体感染始于皮肤的虱/蜱叮咬处，以后经血流迅速传播。多数病人在初期发热和每次复发期间，能从末梢血中由Wright染色发现疏螺旋体。随着血清型特异性免疫血清的产生，疏螺旋体即由血中消失；动物模型证明：抗疏螺旋体抗体是清除感染的主要免疫机制。

复发与可变主蛋白（variable major proteins；VMP）中的抗原周期性改变有关，疏螺旋体外膜该蛋白含量丰厚，带有血清型特异性表位（serctype-specific epitopes）。线型质粒（linear plasmid）上表达和沉默位点VMP基因间的重组，导致抗原性变异。一个赫氏疏螺旋体就能产生40种抗原性不同的血清型。由于感染期间螺旋体能经历一至几个抗原相，迄今尚未开发出可用于回归热常规血清诊断用的特异性或规范试验。

临床表现

发热骤起，体温达38.5℃～40℃（多数病人 >

39℃)，头痛、肌痛、寒战等为起病症候。其次如咳嗽、恶心呕吐、疲惫等症状。体征如发热、心动过速、嗜睡或意识模糊、结膜充血、鼻出血等。虱传回归热常有肝脾大和黄疸，躯体可见淤点性皮疹。未治病例持续约6日，退烧约9日后再度发生。蜱传回归热如无抗生素治疗，持续约4日，两次发作的无热间歇期平均10日。

妊娠期间回归热，约1/3发生流产。蜱传和虱传回归热皆可致新生儿感染，表现如黄疸、肝脾大，并常有脓毒症及出血症候。儿童患者发热及肝脾大亦常见。

实验室检查

多数病例末梢血涂片 Wright 染色皆能发现疏螺旋体。疏螺旋体血症(spirochetemia)程度，可由厚血膜低倍镜下直接窥悉。白细胞计数一般正常，但虱传回归热时，90%病例血小板计数 $< 50\ 000/mm^3$。凝血酶原时间和部分凝血激酶时间常延长。虱传病时肝酶及血尿素氮增高亦常见。检尿可发现蛋白和镜下血尿。

诊断

发热期70%病例都能由末梢血片发现疏螺旋体。平均潜伏期1周，非流行区病人有在落基山区停留的历史，但能回忆起蜱接触史的恐为少数，因为赫氏钝缘蜱是夜间叮食，且在人体只停留约15分钟。培养须用特殊基质，非临床实验室所能完成。由于血中病原体数量极多，故一般皆可由血片直接见到。

预后

虱传回归热已有流行报道，死亡率约40%。近顷报告，在抗生素治疗下，死亡率已不到5%，一般皆可完全恢复。虱传回归热病例，尸检已发现颅内出血、脑水肿、支气管肺炎、肝坏死和脾梗死等改变。

治疗

四环素500 mg1剂疗法，即可使虱传回归热的疏螺旋体消失，疗效并不亚于较长疗程，但很多医生仍以四环素500 mg 6小时1次持续5～10日。红霉素亦有效，可用于7岁以下儿童(以免因四环素使恒牙受染)。青霉素治疗清除血中疏螺旋体，据报道比四环素慢。

Jarisch-Herxheimer 反应即体温骤增1℃，寒战，血压稍降继以增高，白细胞暂时减少等，很多虱传病例在治疗后2～3小时发生，蜱传病例发生较少，对此应有预计，并予支持性治疗。死于 Jarisch-Herxheimer 反应所致休克者偶见。据信此反应与中性粒细胞对疏螺旋体加速吞噬以及肿瘤坏死因子、白介素-6与白介素-8暂时增高有关。

推荐阅读

Barbour AG, Carter CJ, Sohaskey CD. Surface protein variation by expression site switching in the relapsing fever agent *Borrelia hermsii*. Immun, 2000, 68:7114－7121.

回归热病原赫氏疏螺旋体33(vsp 33)是在转录层面表达的，当vsp 33表达位点活动时，其他表面可变蛋白位点是静止的，从而证明赫氏疏螺旋体可以通过表达位点的切换来改变其主要表面蛋白。

Coxon RE, Fekade D, Knox K, et al. The effect of antibody against TNF-α on cytokine response in Jarisch-Hersheimer reaction of louse-borne relapsing fever. QJM, 1997, 90:213－221.

作者等的小规模试验证明 TNF-α 抗体可使 IL-6 和 IL-8 高峰水平减低，Jarisch-Hersheimer 反应减少。

Dworkin MS, Anderson DE Jr, Schwan TG, et al. Tick-borne relapsing fever in the Northwestern United

States and Southwestern Canada. Clin Infect Dis,1998,26:122 – 131.
分析美国西北、加拿大东南地区 1980—1995 年间所见蜱传回归热 180 例,重点讨论临床并发症、血清学诊断、流行病学、昆虫学和地域分布。

Raoult D,Roux V. The body louse as a vector of reemerging human diseases. Clin Infect Dis,1999,29:888 – 911.
讨论体虱与人类某些疾病的回潮有关。分析体虱生理和流行病学情况及控制方法。

Schwan TG, Hinnebusch BJ. Bloodstream-versus tick-associated variants of a relapsing fever bacterium. Science 1998,280:1938 – 1940.
作者等证明赫氏疏螺旋体血清型特异性可变主蛋白体(Vmp)在哺乳动物血流(蜱相关血清型 33)间迅速发生交替性同期性改变,提示两种不同 Vmp 表达位点可以互变。

(王贤才,郭羣甫 译;曾汉英,曹诚,闫蓉 校)



第 352 章

莱姆病

Stephen E. Malawista

定义

莱姆病(Lyme disease)是伯氏疏螺旋体(*Borrelia burgdorgeri*)所致蜱传炎症性疾病,临床特征早期为扩展性皮肤损害**游走性红斑**(erythema migrans)(旧称**慢性游走性红斑**),数周至数月后,可能继以神经、心脏及关节等症候。莱姆病有四大系统症候,临床可以其中任一系统症状出现,亦可联合出现。各期莱姆病抗生素治疗皆有效,但以早期治疗收效最佳。虽然病例主要集中在某些地方流行区,但其灶区在美国、欧洲和亚洲实分布甚广。

"莱姆关节炎"是 1975 年 11 月,因美国康涅狄格州莱姆地区儿童中关节炎性疾病的非寻常性地域性群集而发现的。以后很快发现它不限于关节,而是一种多系统疾病(莱姆病),任何年龄、性别皆可发生,此前常先有扩展性皮肤损害即游走性红斑(EM)。在欧洲,EM 与一种羊蜱(篦子硬蜱,*Ixodes ricinus*)叮咬有关,见于蜱传脑膜多神经炎(tick-borne meningopolyneuritis)。在莱姆地区,有一种关系密切的鹿蜱(肩突硬蜱,*I. scapularis*)(直到不久以前还认为是硬蜱的一个新种:鹿扁蜱〈*I. dammini*〉),流行病学调查认为是主要病媒。1982 年,Burgdorfer 及其同事从肩突硬蜱体内分离到一种螺旋体,即伯氏疏螺旋体,与莱姆病患者存在血清学联系。以后很快也从病人标本中发现此物。

分布和流行病学

莱姆病分布甚广。美国有 3 个灶区:即东北(从南缅因至马里兰)、上中西部和西部(加州及俄勒冈北部)等地区。已报道的病例,90% 皆来自以下 10 州:康涅狄格,马里兰,马塞诸塞,新泽西,纽约,宾夕法尼亚,罗得岛,特拉华,明尼苏达,威斯康星等。但是 49 个州都有病例报道,病例分布跨越欧、亚二洲。现知美国最早的病例是 1962 年在科得角(Cape Cod)和 1965 年在康州莱姆发生的,现在每年发生约 15 000例。任何年龄和性别都能发生,一般是在 5 月 1 日至 11 月 30 日期间起病,6、7 月是发病高峰。

美国报道的由传媒传播的传染病,90% 以上都是莱姆病。主要媒体是细小硬蜱。主要疫区即与肩突硬蜱(东北和中西部)、太平洋硬蜱(*I. pacificus*)(西部)、篦子硬蜱(欧洲)、全沟硬蜱(*I. persulcatus*)(欧亚大陆,亚洲)等虫媒的分布有关。美国一项 314 例研究中,31% 能回忆起皮肤被蜱叮咬过,数日至数周后,该处即有 EM 发生。保存的 6 个蜱,都是肩突硬蜱若虫,5 ~ 7 月觅食最活跃,传播莱姆病主要即在若虫期。肩突硬蜱若虫的优选宿主是白足小鼠,成虫好栖息于白尾鹿,匿住于其毛皮中。加州还报道在黑足林鼠(dusky-footed woodrat)中有一个效率较差的传播环。

近年来美国莱姆病发生增多,可能是多方面因素造成的,包括硬蜱数量增多;居住区向外扩大,进入原来农村的林地(正是硬蜱及其宿主乐于栖息处);鹿群增多;诊断增加等。

在莱姆病流行区,肩突硬蜱若虫中,伯氏疏螺旋体检出率从约 20% 到 60% 不等(太平洋硬蜱为1% ~ 2%)。从某些大、小动物(如家犬及鸟类)的血液和组织中,大多已分离到此菌或其特异抗体。未成熟肩突硬蜱不加选择地就食于不同动物,这种特征可能有利于感染的蔓延。

发病机制

从蜱中检出伯氏疏螺旋体,简捷方便,而由病人检出此物则大非易事(除非是由 EM 损害,但此时临床诊

断已甚明显),部分是由于病人的组织和体液中,疏螺旋体相对贫乏。虽然如此,从各期莱姆病获致阳性培养的事,亦偶有所闻,包括血液(早期)、二期环状损害、脑膜炎时的脑脊液(CSF)、心脏、关节液、韧带甚至存在10年之久的晚期皮肤损害**慢性萎缩性肢端皮炎**(acrodermatitis chronica atrophicans)等。疏螺旋体可以银染法鉴定,有些EM组织学切片以及少数情况下的二期环状损害、滑膜、脑、眼、心脏、横纹肌、韧带、肝、脾、肾、骨髓等,则可由免疫荧光法检出。

根据以上资料,结合莱姆病的临床(见后)和流行病学特征,估计其发病过程可能是这样的:伯氏疏螺旋体经蜱媒叮咬(一般至少须经48小时叮食)而接种于宿主皮肤。螺旋体在3~32日内,从皮肤向外游走,EM在淋巴中蔓延(局部淋巴结病),或由血流向脏器播散,包括中枢神经系统(CNS)、关节、心脏(可能还有肝、脾)等,或至他处皮肤(二期环状损害,见后文)。母亲-胎儿传播则极罕见。虽然到莱姆病较后期,已很难发现病原体,但整个病程发展仍由活螺旋体或其未降解抗原推动,是完全可能的。支持此说的依据是:很多病人抗生素治疗有效,受累组织中偶有螺旋体窥悉,聚合酶链反应(PCR)法不时从组织和体液中扩增到螺旋体DNA,以及在一定时期内对其他螺旋体抗原扩增的抗体反应等。如果一直有活螺旋体存在,它又是如何应对抗生素治疗和机体日常吞噬及其他免疫清除机制,得以幸存,此中原委现仍未详。慢性莱姆关节炎传播,虽有人提出自身免疫机制,但仍未证实,这种关节炎一般不出4年都能消失。

临床实验室检查能发现典型免疫改变。起病(EM)时,几乎所有病人循环中都能检出免疫复合体。此时如发现血清免疫球蛋白M(IgM)及含IgM的冷球蛋白水平增高,即提示以后会有神经系统、心脏或关节受累,可见早期改变即有预后意义。这些改变在神经系统或心脏受累期间,还会持续存在。到此病较晚期,已有关节炎存在,血清IgM水平多为正常。此后血清中一般即无免疫复合体,关节液中则皆有之,效价与局部多形核白细胞浓度平行。随着病情的推进,末梢血中单核细胞的抗原特异性增生加强,但对抗原反应最强烈的是来自发炎关节的细胞。在关节液附近,活检显示滑膜增生,淋巴细胞和浆细胞充斥,估计它们能在局部产生免疫球蛋白。这样,最初是由免疫介导的播散性炎症性病变,在某些病人中已转为局限性而在关节中蔓延。

伯氏疏螺旋体虽然看来不直接破坏组织,但它对单核细胞、巨噬细胞、滑膜内衬细胞、自然杀伤细胞、B细胞和补体的非特异性激活作用,可以促使多种促炎物质释出。螺旋体还贴附于细胞外基质蛋白、内皮细胞(并进入内皮单层)和神经糖脂;还能诱导交叉反应抗体以及特异性免疫B/T淋巴细胞的产生,这些在组织学上可能与动脉内膜炎性闭塞性微血管改变有关(如见于神经组织、心脏、关节等),但是现在还不清楚,如无活螺旋体存在,这些改变是否还能持续存在。

除了与伯氏疏螺旋体特异致病性有关的因素外,感染者能否清除螺旋体及其抗原或影响,免疫遗传组成可能也有一定作用。如有人报告,治疗效果差的慢性关节炎病例中,据报告HLA-DRB1*401或其相关等位基因频率增加。

临床表现

莱姆病临床可分为三期,互有重合,多数病人并非三期俱备,实际上无症状者亦可发生血清阳转,通常以EM及相关症状开始(1期),有时数周或数月后继以神经或心脏症候出现(2期),再经数周至数年后出现关节炎(3期)。起病数年后,亦可发生慢性神经和皮肤受累。

早期症候

游走性红斑(EM)是莱姆病的临床标志性症候,约见于90%以上病例。最初为一红斑或丘疹,出现在当初蜱媒叮食处(常已过去很久)。发红区逐渐扩大到15 cm左右(范围3~68 cm)时,中心常见部分消退(图352-1)。外缘发红,一般平伏,不带鳞屑。有时中心发红、硬结,甚至出现水疱或坏死。情况亦可有差异,如可能为多环性损害。大腿、腹股沟和腋窝都是好发部位。损害触之发热,但常无痛楚,甚易疏漏。常规组织学检查为非特异性改变:真皮中单核细胞浸润厚重,表皮除蜱叮咬处外别无异常。

EM发生数日内,美国病人中约1/4发生多发性环状损害(初期研究中较多;表352-1)。这些损害显然是感染播散的症候,已从中培养到螺旋体。它们与EM相似,但一般更小,游走性小,中心也发硬。单个损害可去可来,有时边缘融合。其他有时见到的皮肤损害见表352-1。此外,欧洲还有良性皮肤淋巴细胞瘤(benign lymphocytoma cutis)报道,EM和继发损害可



图 352-1 游走性红斑(EM)是莱姆病的主要皮肤症候,此例在EM出现4日后,继发环状损害,有些边缘已融合。(由 Steere AC,Bartenhagen NH,Graft JE,et al. The early clinical manifestations of Lyme disease. Ann Intern Med,1983,99:76-82.)

表 352-1

314 例莱姆病的早期症候分析

症候	病人数(%)
游走性红斑	314(100)*
多发性环状损害	150(48)
淋巴结病	
局部	128(41)
全身性	63(20)
屈颈时疼痛	52(17)
颧颊皮疹	41(13)
咽部发红	38(12)
结膜炎	35(11)
右上腹部压痛	24(8)
脾大	18(6)
肝大	16(5)
肌肉压痛	12(4)
眶周水肿	10(3)
短暂皮肤损害	8(3)
腹部压痛	6(2)
睾丸肿胀	2(1)

* 这项研究要求须有游走性红斑才能列入。

由 Steere AC,Bartenhagen NH,Graft JE,et al. The early clinical manifestations of Lyme disease. Ann Intern Med,1983,99:76-82.

表 352-2

314 例莱姆病早期症状的研究

症状	病人数(%)
违和、疲惫及嗜睡	251(80)
头痛	200(64)
发热发冷	185(59)
颈项强硬	151(48)
关节痛	150(48)
肌痛	135(43)
背痛	81(26)
食欲不振	73(23)
咽痛	53(17)
恶心	53(17)
感觉异常	35(11)
呕吐	32(10)
腹痛	24(8)
畏光	19(6)
手僵硬	16(5)
头晕	15(5)
咳嗽	15(5)
胸痛	12(4)
耳痛	12(4)
腹泻	6(2)

由 Steere AC,Bartenhagen NH,Graft JE,et al. The early clinical manifestations of Lyme disease. Ann Intern Med,1983,99:76-82.

在3~4周(范围1日到14个月)消失。但仍可再复发。

皮肤受累常伴有流感样筋骨症状:违和、疲惫、头痛、发热发冷、肌痛、关节痛等(表 352-2)。在莱姆病流行区,如在夏季出现以上症候,即使没有EM,也应给予治疗。有些病人有脑膜刺激或轻度脑病征象,如发作性剧烈头痛和颈痛、强硬或压迫感,但此期一般都只持续数小时,CSF无细胞数增多,亦无神经缺失的客观病征。除疲惫和嗜睡常为经常性外,其他早期症候一般都是间歇性和可变的。如患者可能出现脑膜炎样发作数日,好转数日,又发生游走性筋骨痛,波及关节(一般不致肿胀)、肌腱、滑囊、肌肉和骨。疼痛一次常只累及一二处,每个疼痛处持续数小时至数日不等。EM发生前数日,可有不同相关症状(亦可无EM),皮肤损害消失后,仍能持续数月(特别是疲惫和嗜睡)。

较后期表现

神经症候

起病数周至数月,约15%病人发生明显神经症候,包括脑膜炎、脑炎、舞蹈病、脑神经炎(如两侧面瘫)、运动和感觉性神经根神经炎、多发性单支神经

炎(多神经炎)等,可以不同联合形式出现。一般表现为波动性脑膜炎合并脑神经(特别是面神经)麻痹及末梢神经根神经病,但Bell样麻痹亦可单独发生。有脑膜炎症状的病人,此时CSF可有淋巴细胞增多(约100/mm^3),脑电图上有时可见弥漫性慢波。但颈项强硬罕见(除非极度屈颈);Kernig征及Brudzinski征皆无。神经症候通常持续数月,但一般都能完全恢复。

心脏症候

在起病数周至数月内,约8%病例心脏受累。最常见的改变是波动性房室传导阻滞(一度、Wenckebach型或完全性心脏传导阻滞)。有些病人心脏受累更广泛,如出现急性心肌心包炎的心电图改变、核素扫描显示轻度左室功能失常等,心脏扩大亦偶见。但无一侧有心杂音。心脏受累常为时短暂(3日至6周),但可复发。

关节炎

起病后短则数周,长至2年,约60%病例发生明显关节炎,通常表现为间歇性发作的非对称性关节肿胀和疼痛,主要在大关节(特别是膝),每次累及一两个关节。膝关节受累时,肿胀常较疼痛为甚,常发热,但很少发红;可能发生Baker囊肿,并早期破裂。不过大小关节皆可受累,少数患者为对称性多关节炎。关节炎发作一般持续数周至数月不等,常经历数年复发,以后随着时间的推移,发生渐少。活动性关节受累时,患者常感疲困,但发热及其他系统症状此期尚不常见。关节液中白细胞数自500~110 000/mm^{3}不等,平均约25 000/mm^3,以多形核白细胞为主。蛋白总量3~8 g/dL。C3和C4水平一般>血清1/3,葡萄糖水平>2/3。类风湿因子及抗核抗体皆阴性。

约10%关节炎病人的大关节受累可成慢性(>1年),偶有血管翳(pannus)形成及骨与软骨侵蚀。滑膜活检所见类似类风湿性关节炎,有纤维蛋白沉积,绒毛肥大,血管增生,大量单核细胞浸润。还可见到闭塞性动脉内膜炎,偶能见到螺旋体。前已指出,伯氏疏螺旋体能促使单核细胞产生细胞因子(如白介素-1,肿瘤坏死因子-α,白介素-6),滑液中炎症性细胞因子浓度增高。一例慢性莱姆关节炎病人,组织培养中生长的滑膜产生大量胶原酶(collagenase)和前列腺素E_2(prostaglandin E_2)。可见莱姆病时关节液中细胞数、免疫反应物(除类风湿因子外)、滑膜组织改变、滑膜释出的酶量及由此所致骨与软骨破坏情况,可能都与类风湿性关节炎相似。主要不同是慢性莱姆关节炎一般最终都能消失。

与这种感染有关的其他晚期改变,还有一种皮肤损害,即欧洲广为人知的**慢性萎缩性肢端皮炎**(acrodermatitis chronica atrophicans),但在美国仍鲜有之。它是略带紫色的浸润性斑块或结节,多见于伸侧,最终发生萎缩。晚期罕见慢性神经病变还有横贯性脊髓炎(transverse myelitis)、弥漫性感觉性轴突神经病和CNS髓鞘脱失性损害等。轻度记忆障碍、轻微情感性改变和慢性疲劳状态等也能见到。

实验室检查

诊断莱姆病,须根据临床表现及可能与病原体接触的病史。培养伯氏疏螺旋体可以确诊,但除由皮肤活检取样培养外,实很少成功。有系统性症候的病人,能从血中分离到病原体(生长极慢),这样的阳性培养虽仍只限于少数病例,但为数亦甚可观。特异性组织染色技术一般收获不大,也不是都能随时做到的。特异性抗体测定(一般皆用酶联免疫吸附法〈ELISA〉)是目前诊断莱姆病的另一重要途径。血清中作用于伯氏疏螺旋体的特异性IgM抗体效价,通常是在起病后第3~6周达到高峰的;特异性免疫球蛋白G(IgG)抗体效价增长较慢,一般要到关节炎发生数月后达到峰值(图352-2)。未治莱姆病已达6个月以上的病人,预计特异性抗体皆已增高。但是试验方法尚未规范化,不同商业实验室测定的结果亦不尽同,特别是边缘性增高时。已确诊莱姆关节炎的病人,绝大多数特异性IgG效价都是增高的。因此抗伯氏疏螺旋体特异抗体效价,对莱姆病与其他风湿症的鉴别意义极大,特别是EM已被疏漏、遗忘或缺失的病例。其他螺旋体如苍白密螺旋体亦可发生交叉反应,但莱姆病患者的VDRL试验不会阳性。ELISA阳性须以蛋白质印迹(Western blot)证实。

另一有诊断意义的试验是以PCR法从宿主物质中检测螺旋体DNA。虽然这项有力测试手段,如果不是在最严格要求下进行,就可能得出假阳性结果,为此已使试验蒙受不少批评,但它仍不失为一前途无量的检测技术,特别是对莱姆关节炎,未治患者的滑液绝大多数似皆可获得阳性结果。

最常见的非特异性实验室检查改变是血沉加速,

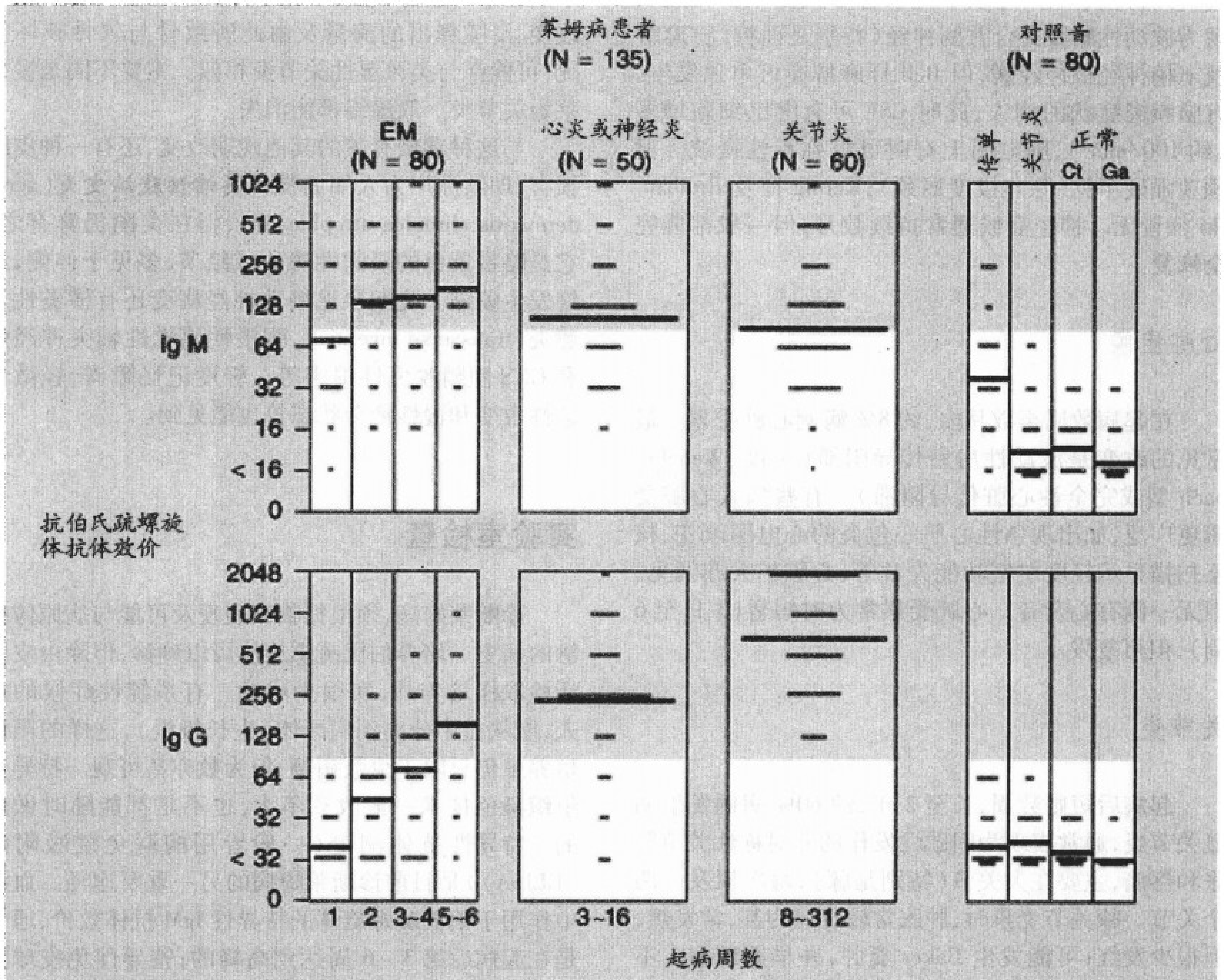


图352-2 135例临床表现不同的莱姆病患者血清抗伯氏疏螺旋体抗体效价，80例对照者为传染性单核细胞增多症、关节炎或无病（效价以间接免疫荧光法测定）。黑条为各组几何平均效价，阴影区为对照组一般测定范围。注意所有莱姆关节炎病人IgG抗体效价皆增高。EM = 游走性红斑；N = 人数；传单症 = 传染性单核细胞增多症。（仿 Steer AC, Grodzicki RL, Kornblatt AN, et al. The spirochetal etiology of Lyme disease. N Engl J Med, 1983, 308: 733 – 740. 版权属马州医学会）

血清IgM水平增高，或血清天冬氨酸转氨酶（AST）增高，病变早期尤为明显。酶水平一般可在数周内恢复正常。早期患者可有轻度贫血，有时白细胞增多，核分类左移。少数病人有镜下血尿，有时还有轻度蛋白尿（醮条法）；但肌酐及血尿素氮水平皆仍正常。整个病程中，血清C3和C4水平一般正常或增高。类风湿因子及抗核抗体一般皆无。

鉴别诊断

游走性红斑（EM）是莱姆病的常见前驱性损害。典型形式的EM，几乎没有什么其他损害可能与之混淆。但有些病人未注意到自己有过EM，有些人的EM表现又不够典型。继发损害可能使人想到**多形性红斑**（erythema multiforme），但水疱、黏膜损害、手掌和足底受累等，都不是莱姆病的特征。颧部皮疹可能提示系统性红斑狼疮、荨麻疹、乙肝感染或血清病。暂时性斑状和环状损害可能类似**边缘性红斑**（erythema marginatum），但莱姆病的损害不会扩张。

早期流感样筋骨症状也可能引起误会，特别是EM缺失或被疏漏，或未以EM为其首发症候时。体质性症状特重的病人，应考虑是否同时伴有另两种感染，病原体皆由同一蜱媒传播。即立克次体类病变的人粒细胞埃利希病（human granulocytic chrlichiosis;

HGE)(注意白细胞减少、血小板减少、转氨酶增高、粒细胞中偶见包涵体等征)(第355章),以及疟疾类病变的巴贝虫(babesiosis)(红细胞中偶见包涵体)(第400章)等。

剧烈头痛和颈项强硬,可能类似其他无菌性脑膜炎、腹部症状、肝炎、全身性压痛性淋巴结病与脾大、传染性单核细胞增多症等。后者的疲惫,莱姆病时亦可甚为突出,持续甚久。但以孤立性慢性疲惫综合征起病,或纤维肌痛样症状(弥漫性酸痛、触发点、睡眠障碍等),皆非莱姆病的特征。

到较晚期,莱姆病可能与其他免疫性疾病混同。像风湿热一样,莱姆病亦可有咽痛,并继以游走性多关节炎(多为多关节痛)和心脏炎,但无瓣膜受累及前驱性链球菌感染。肌腱和关节游走性疼痛亦可提示播散性淋球菌病。孤立性面肌软弱可能类似其他病因性Bell类麻痹。晚期神经症候可能提示多发性硬化(横贯性脊髓炎)、Guillaine-Barré综合征(对称性末梢神经病)、原发性精神病、脑肿瘤等。莱姆关节炎的成人病例,大量膝关节积液可能类似Reiter综合征,个别对称性多关节炎则有如类风湿性关节炎。儿童的关节炎发作虽然一般历时较短,但与幼年型类风湿性关节炎的少关节型可能毫无二致,只是无虹膜睫状体炎(iridocyclitis)。

治疗

莱姆病治疗的主要目的是清除病原体。像其他螺旋体病一样,莱姆病也以病程早期对抗生素治疗收效最佳。治疗方案根据临床对照资料和临床经验,多有发展。由于很难证实细菌确已肃清,而有些症状治疗后还常会持续存在,因此确定抗生素治疗终点并非都是轻而易举的事。这里介绍的疗法,将来肯定还会与时俱进地做出修改(表352-3)。

早期莱姆病

早期口服抗生素治疗,EM通常都会立即消失,一般不致再发生后期重大后遗症(心肌炎、脑膜脑炎、复发性关节炎等)。因此立即治疗甚为重要,尽管这类病人可能很易复感。抗生素选择及剂量均见表352-3,阿莫西林(amoxicillin)及多西环素(doxycycline)皆常选用。如怀疑同时伴有HGE,青霉素即无效验,应首选多西环素。

约10%莱姆病患者抗生素治疗24小时内,发生Jarisch-Herxheimer样反应(发热增高,皮疹更红,或疼痛更甚)。无论以何药治疗,约30%~50%病人头痛、筋骨痛及疲惫等可能短暂(数小时至数日)复发,疲惫则可持续较长时间。现在还不清楚发生这些症状的原因,可能为未降解的螺旋体抗原而非活螺旋体所致。抗生素治疗前有播散性症候(多发性皮肤损害、头痛、发热、淋巴结病)以及Bell样麻痹病人,反应消失迟延的风险最大。近来一项随机双盲安慰剂

表352-3

为莱姆病推荐的抗生素治疗方案*

早期莱姆病†
- 多西环素100 mg每日2次共21日
- 阿莫西林500 mg每日3次共21日‡
- 头孢呋辛酯500 mg每日2次共21日
- 如不能耐受以上药物,可用红霉素250 mg每日4次共14~28日

神经症候
- Bell样麻痹(无其他神经异常)
  - 多西环素或阿莫西林口服疗法
- 其他神经症候
  - 头孢曲松每日2 g IV共14~28日
  - 头孢噻肟2 g IV 8小时1次共14~28日
  - 青霉素G每日2000万单位共14~28日
  - 如不能耐受以上药物,可用多西环素100 mg PO每日2次共30日‡

关节炎§
- 阿莫西林500 mg每日3次共30~60日
- 多西环素100 mg每日2次共30~60日
- 头孢曲松每日2 g共30日
- 青霉素G每日2000万单位共14~28日

心炎‖
- 头孢曲松2 g IV共14~28日
- 青霉素G每日2000万单位IV共14日
- 多西环素100 mg每日2次共21日
- 阿莫西林500 mg每日3次共21日

孕妇
- 按病期常规治疗,但勿用多西环素

蜱叮咬
- 偶用多西环素1剂(200 mg)

*这些指导原则应根据新情况酌为修订,尤须根据病人具体情况,严密观察,因人制宜。

†神经、心脏、关节皆未受累。早期莱姆病如只单个EM损害,10日疗法即可。

‡美国尚无经验报道,晚期神经疏螺旋体病可能无效。

§口服疗法只限无神经受累时选用。

‖口服疗法只限轻度心炎,心脏损害只限一度心脏传导阻滞,PR≤0.30秒,心室功能正常时。

仿Wormser GP, Nadelman RB, Dattwyler RJ, et al. Practice guidelines for the treatment of Lyme disease. Clin Infect Dis, 2000, 31 (Suppl 1): S1-S14.

对照试验●证明：多西环素疗程由 10 日延至 20 日，或在多西环素 10 日疗法的开始加头孢曲松 1 剂，不能使游走性红斑的疗效提高。但所有病人有治疗失败客观证据的也极少。

较晚期莱姆病

莱姆脑膜炎无论是否伴有其他神经症候（脑神经病或神经根神经病），皆可以青霉素 G 静脉注射，每日 2000 万单位，6 次分注，共 10 日，但实际上疗程常延续至 3 ~4 周。头痛和颈项强硬一般于治疗第 2 日开始减轻，7 ~ 10 日消失；运动缺失及神经根痛常需 7 ~8 周才能完全消失，但无需以此而延长抗生素疗程。单独 Bell 样麻痹，口服治疗即可，但这些病人后期残留后发病的风险，比无神经播散症候的早期患者大。

轻型心炎口服治疗数日内即可收效。即使在前抗生素时期，心炎一般也能恢复，但未治病例以后发生莱姆病症候的风险甚高。泼尼松 40 ~60 mg/d 分次服用，过去似能以此加速高度心脏传导阻滞的恢复，但在抗生素应用期间，糖皮质激素的应用则须慎重，因为它可能有碍病原体的清除。对青霉素过敏者，改用多西环素（100 mg 每日 2 次）是合理的，但尚未做过正式评估。如有二、三度心脏传导阻滞，应收住院以利心脏监护及静脉注射抗生素，完全心脏传导阻滞者偶须暂时起搏。

在临床实践中，头孢曲松（每日 2 g 共 14 ~ 21 日）已大致取代青霉素，用于播散性莱姆病的治疗。选择此药，是看重它每日 1 次服药的治疗方法，比在门诊静脉注射更为方便，而且头孢曲松对 CSF 的透入性也比青霉素强。但近顷研究，多西环素口服 3 周，对除脑膜炎外的急性播散性病变也同样有效。德国有一组病例研究表明：青霉素和头孢噻肟治疗急性神经系统莱姆病（脑膜炎或神经根病）疗效相同。澳大利亚 9 例被认为是莱姆病所致很不寻常的扩大型心肌病，6 例似亦由头孢曲松治疗而恢复。

晚期莱姆病

抗生素口服及注射，治疗莱姆关节炎有效，但选用任何疗法，也有治疗失败的记录。●除非同时伴有 CNS 受累，一线疗法皆可推荐多西环素 100 mg 每日 2 次或阿莫西林 500 mg 每日 3 次，疗程 1 ~2 个月。多数病例都能收效，但完全恢复可能要到治疗结束后 3 个月或更长时间；有些病人以后发生神经病变。治疗期间，应让受累关节休息，关节渗液像任何关节感染一样，也应穿刺抽吸。经过一个以上抗生素疗程仍未收效的病例，关节镜下滑膜切除术（arthroscopic synovectomy）可能取得长期缓解甚至根治。不过即使不做抗生素及手术治疗，持续性莱姆关节炎亦可在数年内消失。

莱姆病较晚期神经并发症的推荐疗法亦与早期神经病时相似，但一般须用足 28 日疗程（表 352-3）。慢性病变的恢复可能很慢。隐性慢性脑病和末梢神经病发生率，仍有争议。如疑有这类病变，应先由神经、神经精神及电生理测试等检查，精心确诊，再来安排严峻或长期抗生素治疗。慢性萎缩性肢端皮炎的浸润性损害，青霉素 V 1 g 每日 3 次或多西环素 100 mg 每日 2 次，疗程 30 日，一般皆可治愈。

孕妇

妊娠期间按病期推荐的治疗方案与未妊娠病人并无不同，只是孕妇不要以多西环素治疗。由于引起回归热和梅毒的螺旋体，都能通过胎盘，莱姆病是否也会如此，亦堪关切。伯氏疏螺旋体母婴传播所致新生儿死亡或死产，已有少数报道，原因是妊娠早期发生显症性莱姆病而未获治疗或治疗不当。但据美国疾控中心（CDC）的随访研究，母亲莱姆病并不直接引起胎儿畸形。现在由于妊娠期间对莱姆病的积极抗生素治疗，已无胎儿感染的案例发生。妊娠期间，对疑为莱姆病的孕妇应适当降低治疗门槛，同时也要安慰她们：在这种情况下生下的婴儿，绝大多数是完全健康的。

后莱姆综合征

莱姆病患者接受推荐的抗生素疗程后，有些病人仍有疲劳、肌痛、关节痛（无关节炎）、感觉迟钝或异常、情感或记忆改变等持续存在，有时伯氏疏螺旋体血清试验阳性。为此有些人把抗生素疗程延长，有时也反映治疗期间病情确有缓解。但是安慰剂对照试验则表明：这些以头孢曲松每日 2 g 静注共 30 日继以多西环素 200 mg 口服 60 日治疗的人，症状缓解上并不比安慰剂组好。长期抗生素治疗并无优越性，因此不建议对无感染持续存在客观证据的人做此治疗。

但可给予支持疗法。

预防

蜱叮咬

肩突硬蜱叮咬后72小时内给予1剂多西环素(200 mg),即能防止莱姆病的发生。但据高流行区研究,被蜱叮咬而未用药的人中,发病率只有3.2%,也就是说,96.8%被叮咬者不会发生莱姆病。如果叮咬的蜱还是若虫,至少已达部分充血状态,扁蜱还未来得及传播疾病,而该处又是莱姆病高发区,则对此进行预防可能是最合理的。否则就要观察蜱咬伤是否发生EM,也请病人留意早期莱姆病的常见相关症状。观察到蜱叮咬,就能使少数将要发生EM的病人得到极早期治疗,这是莱姆病最易治疗的时期。

预防接种

莱姆病现有疫苗都是以伯氏疏螺旋体的外表蛋白(OspA)之一制备的,似皆安全有效,但因需求有限,厂家现已撤出市场。

A级论证文献

❶Wormser GP, Ramanathan R, Nowakoski JM, et al. Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. Ann Intern Med, 2003, 138:769 - 704.
早期莱姆病抗生素疗程研究。
❷Klempner MS, Hu LT, Evans J, et al. Two controlled trial of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. N Engl J Med, 2001, 345:85 - 92.
有莱姆病史、症状持续存在的病人,抗生素治疗的对照试验。

推荐阅读

Hayes EB, Piesman J. How can we prevent Lyme disease? N Engl J Med, 2003, 348:2424 - 2430.
在莱姆病疫苗缺乏的情况下,探讨该病预防对策。
Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOPLD): A randomized double masked clinical trial. Neurology, 2003, 60:1923 - 1930.
作者等的随机双盲对照研究证明:莱姆病治疗后仍感疲劳无力的病人,再加抗生素治疗并无效益。
Nowakowski J, Nadelman RB, Sell R, et al. Long-term follow-up of patients with culture-confirmed Lyme disease. Am J Med, 2003, 115:91 - 96.
培养证实的莱姆病,抗生素治疗后长期随访证明收效极佳,但如在疫区,病人复感风险仍很大。

(王贤才,郭秉甫 译;曾汉英,陈义明,闫蓉 校)

第 353 章

钩端螺旋体病

Christopher D. Huston
William A. Petri, Jr

定义

钩端螺旋体病(leptospirosis)是钩端螺旋体属(genus *Leptospira*)细菌所致螺旋体感染。严重黄疸型感染称为 Weil 病,1886 年 Weil 报道 4 例男子的急性、自限性感染,以发热、黄疸、肾炎和肝大为特征,双相病程,再经 1 ~ 7 日发热后恢复。

病原

钩端螺旋体有两种:问号钩端螺旋体(*L. interrogans*)和双曲钩端螺旋体(*L. biflexa*),前者对人与动物致病,后者为自由生活。问号钩端旋体又可分为 200 种以上血清型(serovars),并按其共同的主要凝集素而归于 19 个血清群(serogroups)。虽然毒力与血清型一般无关,但血清型分类在流行病学上仍有意义,可以确定共源性流行(common-source outbreak)。钩端螺旋体能活动,长 6 ~ 20 μm,直径 0.1 ~ 0.2 μm,为专性需氧微生物,有特定营养需要(长链脂肪酸)。

流行病学

钩端螺旋体病是由动物传播给人类的最常见、最广泛而又诊断最易疏漏的感染之一。问号钩旋体在无症状受染动物肾脏近曲小管中能生存多月,随尿排出后,在外界也能生存 6 月之久。美国最常见的传染源仍是狗,其次是家畜、啮齿动物和其他野生动物。人类是通过一些文体活动如兽皮船泛舟、冲浪、游泳等,以及职业性原因而接触动物尿或污染的水与土壤。发展中国家的流行,则与雨季时接触洪水有关。美国在铁人三项赛①参加者中有过一次暴发性流行,发病者多达 11%,也许与淡水中游泳项目有关。与此相似,在马来西亚一次参加艾可挑战赛②的美国运动员,也有 45% 受染。现已确认受染风险最大的职业是新西兰牛奶场农民[发生率为 1.1/(10 人·年)]、格拉斯哥下水道工人[3.7/(10 人·年)]以及在巴拿马接受丛林战训练的美国军人[4.1/(10 人·年)]。兽医和屠宰工人中,约 15% 有感染的血清学证据。农村钩旋体病发生率比城市居民高出 10 倍,男子比女子高出 3 倍,男子发病高峰年龄是 30 ~ 39 岁。

病理和发病机制

钩端螺旋体能钻入完整黏膜和破损皮肤,通过血流而广泛传播。起病第 1 周至 10 日,可以特异基质从血液和脑脊液(SCF)中培养到螺旋体。钩旋体病是一种感染性血管炎,主要临床症候都是毛细血管内皮细胞损害引起的,包括肾小管和肝功能失常、心肌炎、肺出血等。内皮损害所致血管内液体向血管外转移,则可造成血容量不足,导致肾功能失常而陷于休克。死亡病例还有黏膜、皮肤及浆膜面的广泛出血。尸检可见肾脏缺血性损害,包括远端肾曲小管和髓袢升支上皮细胞坏死以及间质性肾炎,但肾小球损害只偶见。肝内病理改变是肝细胞板结构紊乱、肝实质细胞大小和形态改变、有丝分裂象、胆汁淤积(但无坏

---

①triathlon,包括游泳、自行车和长跑的奥运项目。

②EcoChallenge,男女混合组队参赛,运动员在 24 小时内须不停顿地参加各项赛事,包括徒步,游泳,攀岩,骑马,泛舟等。

——校者

死)等。肌肉活检可见局灶性坏死性改变和轻度单核细胞浸润。但从感染组织中窥悉钩端螺旋体的情况则甚罕见。尸检时常能见到出血性心肌炎。钩旋体病的二期"免疫"期则与其由血流和CSF清除有关,有抗端螺钩旋体凝集抗体出现。

临床表现

接触后7~12日发生症状。多数病例为突发4~7日自限性无黄疸病,特征为发热骤起、轻至重度头痛、肌痛、发冷、咳嗽、胸痛、颈硬、虚脱等。约10%病例出现黄疸、出血、肾衰竭及神经功能失常(Weil病)。钩旋体病的体征有发热38~40℃(97%~100%病例)、结膜充血(40%~100%)、肝肿大(黄疸病例中80%)、脾大(15%~25%)、弥漫性腹部压痛(5%~30%)、肌肉压痛(40%~80%)、脑膜病征(12%~40%)以及躯干斑性、荨麻疹性或紫癜性皮疹(7%~9%)等。有一种称为"福-布热"(Fort Bragg fever)的钩旋体病,以胫前出现1~5 cm隆起性潮红损害为特征(胫前皮疹热)。

虽然钩旋体病通常被认为是两期病变,但很多轻型病例没有二期"免疫"病期,而病情极重者从一开始即进展不已,出现黄疸、肾衰竭、出血、低血压和昏迷。总体说来,约半数病例将有一次复发。一般是初期发热消失后1周,又见发热、头痛和脑膜症候。这是本病的免疫期,持续数日至1月。晚期并发症有前色素层炎(anterior uveitis),约见于10%康复期及此后数月至数年的病例。孕妇钩旋体病可致自发流产;先天受染的钩旋体病患儿,尚未发现有先天性畸形发生,抗生素治疗亦可奏效。

实验室检查

本病早期,可由血液及CSF以特异基质培养到钩旋体,但培养须在28~32℃下孵育5~6周。多数病人有轻度蛋白尿,并可伴有脓尿、管型和镜下血尿。肾衰竭病人血尿素氮偶可超逾100 mg/dl,肌酐浓度常<8 mg/dL。肝功能失常一般只见于黄疸病人,转氨酶及碱性磷酸酶水平增长2~3倍(低于急性病毒性肝炎时的增高程度),胆红素增高以结合胆红素为主。约半数病例有肌炎和血清磷酸肌酸激酶(MM带)增高。血小板减少(常>50 000/μL)、贫血及白细胞增多等常见。血小板减少最常见于肾衰竭病人。CSF检查可见细胞数增多(<500/mm³),早期中性粒晚期单核细胞为主,葡萄糖含量正常,蛋白含量稍见增高(50~110 mg/dL)。有一项研究发现多数病例胸片皆不正常,可见小结节性阴影,而有实变动向。约1/3病例有一度房室阻滞及符合急性心包炎的心电图改变。

诊断

无黄疸病例临床表现无特异性。对有流感样症候、呼吸道疾病、无菌性脑膜炎、急性肝炎、急性肾衰竭、心包炎、房室阻滞或前色素层炎病人,应注意追索与动物尿的接触史。有些发展中国家,钩旋体病作为急性肝炎的病因,比甲型肝炎更为常见。黄疸型钩旋体病与急性病毒性肝炎的主要鉴别线索是肌痛、结膜充血、血清磷酸肌酸激酶增高等突出,而转氨酶增高不过2~3倍。通常是由凝集抗体效价增长4倍而回溯诊断。镜下凝集试验(MAT)能检出对钩旋体21种最常见血清型的血清抗体。MAT是最可靠的诊断试验,需用时可与美国疾控中心(CDC)联系。凝集素一般在起病1~2周内出现,3~4周时到达高峰。起病第1周内,有可能从血液和CSF分离到钩旋体,但因生长极慢,须经4~6周培育,才能取得阳性结果。

预后

如对本病严加监视,轻型病例发现增多,则病死率不到1%。病情常为自限性。肝肾功能失常,大多皆能恢复,约经1~2月恢复正常功能。黄疸病例死亡率报道不一,自2.4%至11.3%不等,死于肾衰竭、消化道和肺出血及成人呼吸窘迫综合征等病因。

治疗

抗生素治疗以起病4日内开始,受益最大,遗憾的是钩旋体病很少能在这样早期做出诊断。有一项

研究指出：多西环素（doxycycline）100 mg 口服每日 2 次共 7 日，如在起病 48 小时内用药，可使病程缩短 2 日；青霉素每日 240 万～360 万单位早期治疗，收效亦佳。但在此病较后期给予的抗生素治疗，就不是都能收到满意效果。虽然有一份随机双盲试验，平均第 9 日启动青霉素治疗（150 万单位静注 6 小时 1 次共 7 日），可使热程自 11.6 日减至 4.7 日，血清肌酐水平增高时间从 8.3 日减至 2.7 日，但另一项对平均病程 1 周的黄疸型钩旋体病所作随机青霉素治疗试验，则未发现有何效验。抗生素静脉注射后有发生 Jarisch-Herxheimer 反应（发热、寒战、低血压、心动过速等）的报告，但似不如其他螺旋体病时常见。头孢曲松（ceftriaxone）疗效与青霉素相等。❶支持疗法及矫治低血压、肾衰竭（包括再水化及透析）和出血等钩旋体病可能发生的并发症，都是争取良好结果所须重视的。

预防

动物免疫未必对人类疾病的防范有何效益，因为在已免疫动物体内仍可有钩旋体存在。由于无症状的受染野生动物，能从尿中长期排放大量钩旋体，因此控制环境起源的钩旋体病如不足可能也是很困难的。职业性接触者（屠宰工人、兽医人员）应穿防护服，防止皮肤黏膜接触可能受感染的尿液。与休闲感染有关的水体，应控制排放。在巴拿马丛林战学校接受培训的美国军人，每周口服多西环素一次（200 mg），预防钩旋体病有效率 95%，高危情况下（如参加"艾可挑战赛"者）亦可作此短期防范。美国尚无获准可用于人类的疫苗。

A 级论证文献

❶Panphut T, Domrongkichaipom S, Vibhagool A, et al. Ceftriaxone compared with sodium penicillin G for treatment of severe leptospirosis. Clin Infect Dis, 2003, 36: 1507－1513.
头孢曲松治疗严重钩旋体病与青霉素 G 钠盐的比较。

推荐阅读

Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of acute febrile illness among participants in EcoChallenge Sabah 2000-Malaysia, 2000. Morb Mortal Wkly Rep, 2000, 49: 816－817.
报道 2000 年在马来西亚沙巴举行的"艾可挑战赛"中，美国参赛人员发生的一次急性热病暴发性流行，经查 37 人（45%）发生了钩端螺旋体病，为此美国疾控中心建议高危人员每周预防性应用多西环素，在已知流行期间也应考虑对有关人员给予 1 剂预防。但接触后预防的功效尚未证实。

Centers for Disease Control and Prevention. Leptospirosis and unexplained acute febrile illness among athletes participating in Triathlons——Illinois and Wisconsin, 1998. Morb Mortal Wkly Rep, 1998, 47: 673－676.
报道 1988 年美国伊利诺伊和威斯康星铁人三项赛后运动员中发生的急性热病，经查，来自 44 个州和 7 个国家的运动员共 110 人（占参赛人数 9%）患钩端螺旋体病。

Guarner J, Wun-Ju S, Morgan J, et al. Leptospirosis mimicking acute cholecystitis among athletes participating in a triathlon. Hum Pathol, 2001, 32: 750－752.
报道参加铁人三项运动员中发生的酷似急性胆囊炎的钩端螺旋体病，2 人因急性腹痛做胆囊切除术，还有 1 例亦疑为急性胆囊炎。以免疫组化法从切除的胆囊壁检出钩端螺旋体抗原。

（王贤才，郭聚甫 译；王小磊，曾汉英，闫蓉 校）

第354章

衣原体所致疾病

Robert C. Brunham

衣原体(chlamydiae)是专性细胞内细菌,由于在中间代谢和能量产生中的极度缺陷,使它们只有绝对依赖宿主,才能生长和复制。衣原体是人类最常见传染性病原体之列,引起的病废甚多,但很少造成死亡。

衣原体微生物学

基因组分析证明衣原体是很独特的单源菌类,与蓝细菌(cyanobacteria)显然有关。已对衣原体分类提出根本修订,但尚未广泛认可。现认为衣原体共有4个种(表354-1)。

衣原体菌细胞壁为革兰阴性结构,有外膜和内胞质膜。但在分隔这两层的外周质间隙(壁膜间隙)(periplasmic space)中,未发现肽聚糖层(peptidoglycan layer)。外膜富含蛋白,由一个外膜主要蛋白(MOMP 40 kD)和两个外膜次要蛋白(60及12.5 kD)构成。三个蛋白的半胱氨酸含量都极丰厚,分子间和分子内二硫键构成的超分子蛋白复合体,使菌细胞具有结构硬度,即起到相当于其他细菌中肽聚糖的作用。沙眼衣原体(*Chlamydia trachomatis*)中的血清型(serovars),是由MOMP变异决定的。近来从衣原体细胞表面,还已鉴定到多态膜蛋白(polymorphic membrane proteins),但在发病机制中起何作用,现仍未详。像其他革兰阴性细菌一样,衣原体外膜也含有脂多糖(LPS)。衣原体LPS是一种粗放型,无O-糖类,由3-脱氧-D-甘露-辛酮糖酸(KDO)的三糖构成。虽然核心KDO序列的LPS与其他很多革兰阴性细菌相同,但衣原体LPS很有特色,因为它的3个KDO中,有两个是通过2.8(而非2.4)键连接的。因此衣原体LPS抗体是特异性的。由于所有4种衣原体的LPS结构都相同,因此衣原体LPS抗体是属特异性的(genus specific)。

衣原体有一共同而又互异的生活周期。图354-1是所有衣原体共有的典型发育周期。沙眼衣原体基因组很小,含894个蛋白编码基因,肺炎衣原体(*C. pneumoniae*)为1052个基因。大多数沙眼衣原体株还有一7 kb隐蔽质粒(cryptic plasmid),有些还有一4 kb噬菌体。衣原体完全依托宿主细胞从细胞外区间获取营养素,再转化为它们能利用的形式。与其他细菌比较,衣原体能转移宿主细胞质中磷酸化物质的特性几乎是独一无二的,无疑也是它对细胞内环境的最重要适应。

衣原体的致病作用

免疫反应

巨噬细胞还是非巨噬细胞作为宿主细胞支持衣原体复制,决定于衣原体种属。巨噬细胞似乎是鹦鹉热衣原体和沙眼衣原体性病淋巴肉芽肿(LGV)生物型的主要靶细胞。宿主细胞营养型(trophism)与衣原体引起的炎症类型有关。LGV生物型和鹦鹉热衣原体感染巨噬细胞,引起肉芽肿性炎症,是迟发性过敏反应的典型表现。沙眼生物型感染上皮细胞,急性感染期间产生嗜中性渗出物,黏膜下单核细胞浸润,感染较后期形成淋巴样滤泡。

衣原体引起体液和细胞免疫反应。沙眼衣原体引起分泌性IgA和循环中IgM、IgG抗体。血清抗体常

表354-1

衣原体属生物学改变(生物型)和血清学变异分类

	生物型	血清型
沙眼衣原体	沙眼	12
	性病淋巴肉芽肿	3
	小鼠肺炎	1
肺炎衣原体	TWAR	1
鹦鹉热衣原体	鸟类,哺乳动物	不详,多种
牧群衣原体	反刍动物	不详,多种

TWAR=肺炎支原体台湾急性呼吸株。

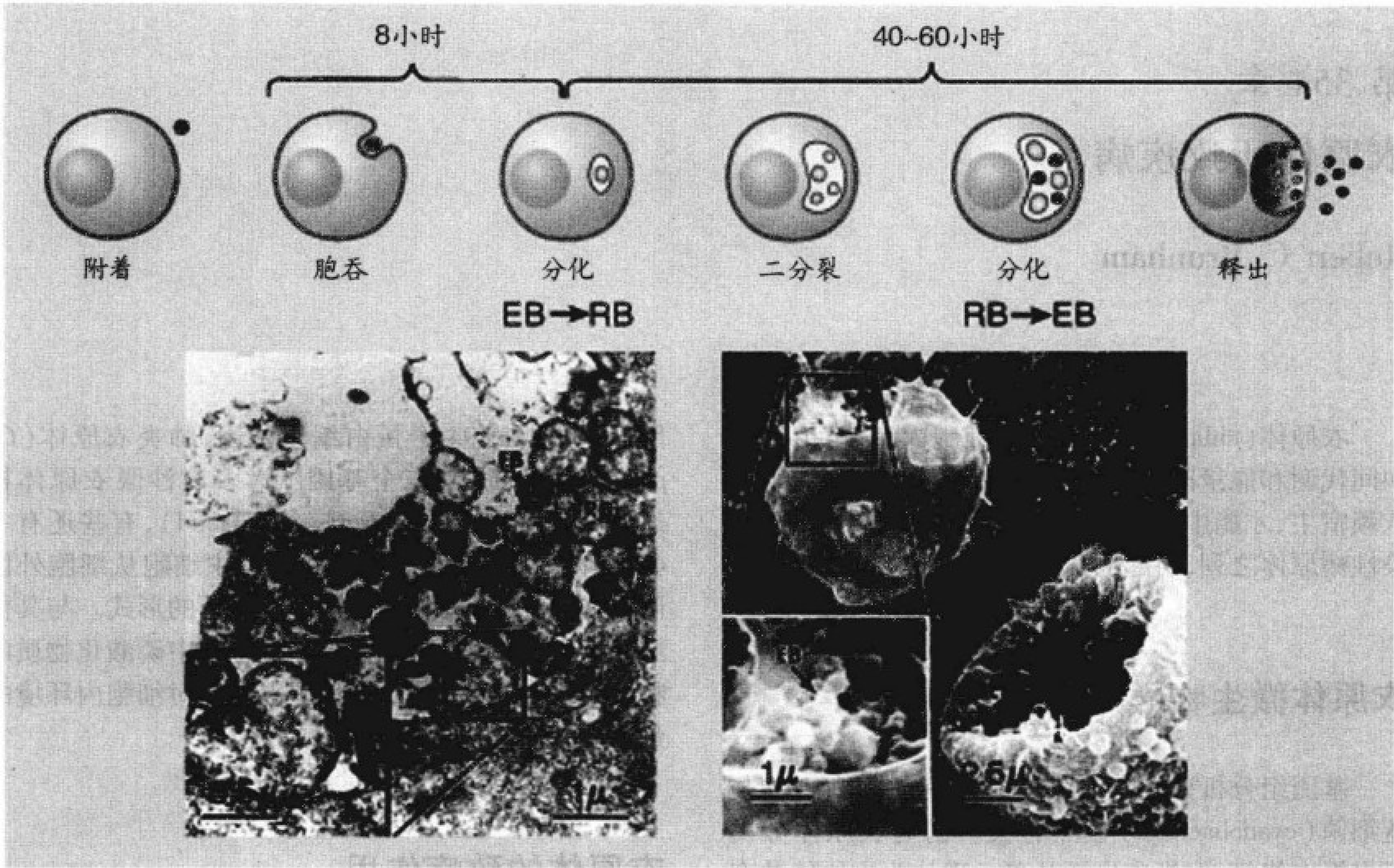


图 354-1 上行为一切衣原体共同的发育周期示意图。黑点是原生小体(EB),白圈为网状小体(RB)。衣原体通过多种附着机制感染真核细胞,目前了解最多的是沙眼衣原体。由它合成的三分子复合体,有分泌型硫酸乙酰肝素样氨基葡聚糖,在衣原体EB和真核细胞表面上的配基间,起桥接作用。不同种的衣原体由于作用机制不同,营养型互异。附着后,EB即进入细胞,在膜包空泡内,不与溶酶体融合。EB重组进入RB,在此非同步性复制8~12次,倍增时间2~3小时。生长周期完成时,RB又分化回到EB,每个包涵体产生100~1000个传染性新EB。下左为感染后40小时的透射电子显微照相,可见RB(较大)和EB(较小),胞质内有凝集类核结构。下右为感染后60小时的电镜扫描,膜包空泡内有很多EB,似正由受染HeLa细胞外出。

能识别衣原体LPS,可由补体结合试验检出。沙眼衣原体感染还能产生MOMP抗体,而由微量免疫荧光法检出。有生育性后发病的妇女,如沙眼衣原体感染所致输卵管性不育及异位妊娠,对衣原体热休克蛋白60(heat shock protein 60)常有抗体反应。

由于衣原体引起细胞内感染,故由T细胞介导的免疫反应甚为突出。产生CD4和CD8 T细胞反应。CD4 Th1激活及干扰素-γ(IFN-γ)分泌,与免疫相关;CD4 Th2激活,则与持续感染相关。CD8 T细胞反应甚难检测,它们在抵抗中的作用仍未洞悉。

发病机制和宿主损伤

大多数衣原体感染的动物模型研究,都证明是急性自限性过程。但是人类LGV生物型和鹦鹉热衣原体感染有持续10~20年的病例报道,而宫颈沙眼衣原体感染未治病例的纵向随访也证明感染能持续15个月以上,凡此种种,提示衣原体也能引起慢性持续性感染。慢性持续性感染或急性感染反复发作,引起的免疫机制似能造成宿主损伤。过去已有接触的宿主再被感染,可使炎症反应加速进行,反应也更激烈,组织破坏似即与炎症强度直接相关。这由沙眼衣原体的眼感染表现最为确切。沙眼的炎症和结瘢,都是复感病变,炎症反应愈烈,后期纤维性反应也愈突出。因此沙眼衣原体感染对宿主的损伤,估计是细胞免疫反应引起的。

衣原体病

最常见的衣原体病见表354-2。

表 354-2

重要衣原体病及其主要流行病学特征

	疾病	贮存宿主	传播途径	流行规律
沙眼衣原体	沙眼	儿童	污物或虫蝇	地方性
	尿道炎或宫颈炎	性活跃少年和成人	直接性接触	
	附睾炎或输卵管炎	性活跃少年和成人	直接性接触	
	性病淋巴肉芽肿	性活跃少年和成人	直接性接触	
	包涵体结膜炎	母亲妊娠感染	围生期直接接触	
	婴儿肺炎			
鹦鹉热衣原体	非典型肺炎	鸟类	气溶胶	流行性
	培养阴性心内膜炎			
肺炎衣原体	支气管炎	人类	呼吸飞沫	流行性和地方性
	非典型肺炎			

沙眼衣原体

沙眼衣原体所致主要疾病是血清型 A,B,Ba 和 C 所致沙眼;血清型 D ~ K 所致性行为和围生期传播的疾病;以及由血清型 L_1、L_2、L_3 所致性传疾病:性病淋巴肉芽肿(lymphogranuloma venereum)。沙眼和性病淋巴肉芽肿几乎只见于欠发达地区,而由性行为及围生期传播的衣原体感染,则遍及世界各地。沙眼和性或围生期传播的衣原体感染,限于人体黏膜面,而性病淋巴肉芽肿则可引起系统感染(以淋巴系统为主)。

沙眼

流行病学

沙眼(trachoma)是沙眼衣原体特异血清型所致眼病。估计全球患有沙眼的人数约达 1.5 亿,大多都是年幼儿童。在撒哈拉以南非洲的贫困地区,沙眼尤为常见。沙眼是一个重大公卫问题,因为约 1% ~ 5% 感染者以后会发生瘢痕化,造成眼睑畸形,睫毛内翻,角膜磨损、擦伤(倒睫),从而导致失明。沙眼是失明最常见和可防范病因,估计因沙眼而致失明的人数约达 600 万,大多是中年和老年人。活动性沙眼常在满月后 1 ~ 2 年内出现,儿童期间活动性病变还常复发,但在 10 ~ 15 岁时,即自行停止。儿童洗脸频度、与水接触机会、与受染者同一卧室以及迷眼蝇(eye-seeking fly)多少等,都是发生沙眼的重要危险因素。活动性沙眼也可见于成人,特别是照料有活动性沙眼幼儿的母亲。倒睫(trichiasis)与儿童时期沙眼剧烈反复发作有关,此症女多于男,常为家族性发生。

引起沙眼的沙眼衣原体血清型,是因与污染物如手帕、迷眼蝇的直接接触而传播的。孕妇生殖道感染所致围生期接触,不是沙眼传播的重要途径。

临床表现

沙眼是一种慢性滤泡性结膜炎,能在黏膜下形成肉眼可见的淋巴样滤泡;上睑板尤为明显,球结膜则受累甚微。眼有少量黏液样分泌物,耳前淋巴结病罕见,如有,诊断当另做考虑,如提示腺病毒感染等。角膜受累可有浅表血管形成及淋巴细胞浸润(血管翳)。还可在沙眼基础上,发生流感杆菌所致流行性细菌性结膜炎,球结膜可发生明显化脓性炎症。细菌性结膜炎使沙眼的炎症性改变更为加剧。睑结膜结瘢造成眼睑结构畸变,而在成年期发生睑内翻和倒睫。最终导致角膜上皮糜烂,发生细菌性角膜炎。以后角膜愈合即变混浊而致失明。

诊断

沙眼多由临床做出诊断,如有以下两种情况,即可诊断:上睑板淋巴滤泡,角膜缘淋巴滤泡(或 Herbert 小窝),结膜浅疤,角膜血管翳。由于沙眼病例大多发生在欠发达国家的偏远地区,难有实验室检查条件,因此多数病例都是临床诊断的。如有检验条件,则由细胞培养分离沙眼衣原体,当可确诊。阳性培养最常见于儿童的活动性病变,成人后期瘢化性损害阳性率也只有 1/3 ~ 1/2。非培养测试如以单克隆抗体由直接免疫荧光法检测原生小体(EB),或以酶联免

疫吸收法(ELISA)检测衣原体抗原,阳性率都比培养法高。聚合酶链反应(PCR)检测衣原体DNA,是最敏感的诊断试验,儿童急性活动性沙眼,约70%~80%检测阳性;但成人的晚期瘢痕性病变,无论衣原体EB、抗原或DNA都很少阳性。

治疗

儿童时期活动性沙眼可以四环素或红霉素眼膏局部应用,治疗21~60日。由于儿童沙眼时期,眼外衣原体感染如鼻咽及胃肠道感染亦较常见,故口服抗生素如红霉素治疗可能更好。阿奇霉素(azithromycin)口服(20 mg/kg)的1剂疗法,疗效似与局部应用四环素6周相当。倒睫可作脱毛处理。

预防

社会经济发展,对沙眼流行有深刻影响。学龄幼童集体化疗,对沙眼流行也能起到暂时性影响。灭蝇也有助于沙眼控制。尚无疫苗可用。

性行为和围生期传播的衣原体感染

流行病学

沙眼衣原体现已成为美国最流行的性传细菌感染。每年发生的衣原体感染在300万例以上,以性事活跃的青少年妇女患病率最高(>10%)。城市旧市区社会经济地位低下群体和少数民族如美国黑人和加拿大土著印第安人中,发生较多。重要的是,虽然这些亚群中患病率较高,但无论地理区位、城市位置及种族背景如何,流行率都在5%以上,几无例外。美国因衣原体病而直接、间接支付的费用,每年都在24亿美元以上。从全球来看,性传衣原体感染由于它对妇女生殖健康的影响和对人乳头免疫缺陷病毒(HIV)传播的助长作用,已在总体疾病负荷和发病率中,起到重大作用。

临床特征

尿道炎

男子非淋球菌性尿道炎(NGU)中,约30%~40%是沙眼衣原体引起的,而在尿道衣原体感染中,约40%~60%有NGU症状。NGU的特征是尿道有少许排出物、尿道不适和轻度尿痛。检查可见轻至中度清晰或混浊的尿道渗出物。通常在早晨排尿前,最易发现。有时只在由阴茎基部向阴茎头压迫("挤奶")时,才能见到尿道分泌物。革兰染色镜检,每高倍(1000×)镜野能见到多形核白细胞5个以上,但无细胞内革兰阴性双球菌。沙眼衣原体所致无症状尿道感染亦常见,可由清晨未离心首尿白细胞酯酶试验检出。

沙眼衣原体尿道感染亦可见于妇女,引起急性尿道综合征。患者诉述尿痛,镜检可见脓尿(每1000×镜野白细胞>5),但尿路病原菌培养阴性。一般无尿频尿急。盆腔检查时,经耻骨支向尿道施压,可能发现轻度尿道渗出物。

附睾炎

有些尿道衣原体感染的男子(估计1%~3%),感染由尿道蔓延至附睾,引起一侧睾丸疼痛,阴囊发红而有压痛,或见附睾肿胀。尿道炎合并附睾炎,最常见的原因是沙眼衣原体和淋球菌(第346章)。35岁以下男子,沙眼衣原体是附睾炎的主要病原;35岁以上男子,合并尿路致病菌感染是附睾炎更常见的病因。

REITER综合征

沙眼衣原体能合并反应性关节炎(第279章)。非腹泻Reiter综合征男子中,约50%有尿道沙眼衣原体感染。衣原体尿道炎男子中,约1%发生Reiter综合征。

黏液脓性宫颈炎

妇女的黏液脓性宫颈炎(mucopurulent cervicitis),临床上即相当于男子的NGU。像NGU一样,约40%~50%黏液脓性宫颈炎是沙眼衣原体引起的。宫颈衣原体感染的妇女,约20%~50%发生黏膜脓性宫颈炎。患者可能诉述阴道有黏液排出。除非尚伴有其他病原体感染,阴道分泌物应无气味,也不会有外阴瘙痒。诊断此症,最好是以阴道窥器,充分暴露子宫颈,在良好光照下,可见子宫颈有黄色或混浊的黏液排出,以棉拭取样比原位遥观检查颜色改变更

为可靠。外宫颈黏液革兰染色,每高倍(1000 ×)镜野下可见多形核白细胞10个以上。宫颈表面常能见到红色柱状上皮区(异位),发红、水肿,棉签拭样时甚易出血。

子宫内膜炎和输卵管炎

沙眼衣原体感染可由宫颈波及子宫内膜,引起子宫内膜炎(endometritis),波及输卵管,引起输卵管炎(salpingitis)。子宫颈衣原体感染的妇女中,约10% ~40%发生这样的蔓延。如在治疗流产或阴道分娩后沙眼衣原体波及子宫内膜,则可引起产后或流产后子宫内膜炎。更常见的是衣原体感染自行向上生殖道蔓延。虽然子宫内膜炎和输卵管炎可能是亚临床性的,但临床病变可有以下特征:月经期间或月经周期前2周出现下腹疼痛(亚急性起病),性交痛(交媾困难),经期延长或月经中期阴道出血。但发热不是沙眼衣原体子宫内膜炎及输卵管炎的常见症候。

婴儿包涵体结膜炎和肺炎

围生期传播的沙眼衣原体感染,是婴儿的重要保健问题。每3名在围生期接触到沙眼衣原体的婴儿,约有2人将发生感染。受染婴儿中,约75%有临床病变,约25%为亚临床感染。每3名接触感染的新生儿中,有1人发生包涵体结膜炎(inclusion conjunctivitis),每6人中,有一人发生肺炎。由于美国孕妇中,约5% ~20%有沙眼衣原体宫颈感染,因此围生期传播衣原体感染的发生率是很可观的。

颇具特征的肺炎综合征,亚急性起病,见于1 ~4月龄婴儿。此病的自然病史甚长,重要的是不发热。主要临床特征是继续咳嗽,很像百日咳,但无哮咳成分及咳后呕吐。血象为嗜酸性粒细胞增多,血中丙种球蛋白增高。

性病淋巴肉芽肿

性病淋巴肉芽肿(LGV)是沙眼衣原体血清型 L_1、L_2 或 L_3 的性传感染。这是累及淋巴组织的系统性感染。LGV最常见于南撒哈拉非洲,但亦无确切统计。美国LGV罕见,每年有数百例上报。

引起LGV的沙眼衣原体血清型,比其他血清型的侵袭性大得多。像其他沙眼衣原体血清型一样,LGV也能引起急性病变和晚期纤维性并发症。在异性恋者中,原发性LGV感染引起短暂而很难见到的生殖器溃疡,于接触后2 ~3周出现。溃疡自行愈合,2 ~4周后,两侧腹股沟淋巴结肿胀、疼痛,常伴有系统感染症候如发热、头痛、关节痛、白细胞增多、高丙球血症等。虽不治疗,LGV也能自愈,有时留下淋巴结瘢化。LGV的晚期纤维增生性并发症有外阴象皮病,阴茎、尿道及直肠狭窄、瘘道等。

妇女和同性恋男子,直肠感染沙眼衣原体 L_1、L_2 或 L_3 株,可致严重发热性直肠炎。患者诉大便疼痛(坠痛)和便意急迫,有时便中可见黏液脓性和血性分泌物。直肠黏膜活检可见黏膜下肉芽肿、隐窝脓肿和弥漫性单核细胞性炎症。临床、内镜及组织学所见皆与直肠Crohn病相似。

实验室诊断

发现特定衣原体综合征,应就沙眼衣原体感染进行经验性治疗。但确诊沙眼衣原体感染,仍须由实验室检查鉴定病原体。实验室检查证实临床诊断,协助处理受染病例的接触者,发现虽无症状但亦有传染性的人。筛检妇女沙眼衣原体,已证明可使急性输卵管炎和盆腔炎的发生减少。●

诊断沙眼衣原体的"金标准"是从细胞培养中分离病原体。开发非培养的鉴定技术,是一项重大进展。这些不依托于培养的检测技术是:(1)荧光标记的单克隆抗体检查黏膜渗出物中的沙眼衣原体EB;(2)ELISA检测由黏膜渗出液中萃取的抗原(主要是脂多糖〈LPS〉);(3)直接探针法检测质粒DNA;(4)PCR法扩增衣原体DNA。这些检测方法的相对敏感性是:细胞培养或PCR(能检测到1个EB) > ELISA法检测LPS抗原(EB的检出下限约为 10^3) > 染色体或质粒DNA探针(EB检出下限为 10^3 ~ 10^4)。由于很多衣原体感染如NGU、输卵管炎和沙眼的特点都是病原体数量不多,因此以扩增法为基础的检测方法更为适宜。只是由于检测费用甚高,尚难推广,故以抗原和探针为基础的检测项目,还是当前最常用的检测方法。但在沙眼衣原体流行率甚低(< 5%)的情况下,评估ELISA检测的衣原体抗原阳性,可能很难,因为试验本身一般即有1% ~3%的假阳性率。举例来说,如抗原-ELISA的特异性是98%,敏感性为80%,要从沙眼衣原体流行率15%的高危群体中,筛检1000人,则预计试验阳性率将减至44%。故如医生认为假阳性试验结果会在医疗、社会或心理方面造成不良后果,为慎重计,应以另一方法复查,鉴定

ELISA 的抗原阳性结果。

血清学方法很少用于沙眼衣原体感染的诊断，除非是以下两种情况：特异性沙眼衣原体 IgM 抗体效价 >1:32，可以诊断婴儿肺炎综合征；补体结合抗体效价 >1:64，提示 LGV。

治疗

沙眼衣原体对四环素、大环内酯和磺胺药都敏感。近顷资料提示某些喹诺酮类（氧氟沙星）亦可用于沙眼衣原体感染的治疗。

无并发症沙眼衣原体性尿道炎和黏液脓性宫颈炎的推荐疗法是：多西环素 100 mg 口服每日 2 次共 7 日，或阿奇霉素 1g 1 剂疗法。后者虽可一剂而愈，但费用仍比多西环素高出很多。备选疗法有红霉素 500 mg（按红霉素计）口服每日 4 次共 7 日，或氧氟沙星 300 mg 口服每日 2 次共 7 日。沙眼衣原体附睾炎及子宫内膜炎/输卵管炎，疗程应为 10～14 日。LGV 须治疗 3 周。

患者性伴和受染婴儿的父母都应检查并予经验性治疗。此前 30～60 日内性接触者皆须随访。

肺炎衣原体

1986 年发现一种能引起呼吸道病变的新衣原体病原体：肺炎衣原体（*C. pneumoniae*）。最初曾与鹦鹉热衣原体混淆，后知它是单另的一个种，与鹦鹉热衣原体的关系比沙眼衣原体更为密切。肺炎和支气管炎是肺炎支原体最常引起的病变。近来有证据提示肺炎衣原体还可引起动脉硬化。

流行病学

美国和其他发达国家的成人，50% 以上皆为血清阳性。血清转化大多是在儿童时期发生的，在 5～14 岁年龄段内，每年转化率为 6%～9%。很多血清转化都是亚临床性的。肺炎衣原体能引起地方性和流行性的非典型肺炎综合征。美国西雅图市肺炎衣原体的每年地方性发生率平均为每 1000 人口中 1.2 例。约 10% 肺炎性疾病是肺炎衣原体所致。大约每 3～4 年有一次周期性增多。在封闭群体如新兵营、大学生和监护老人中，亦可发生此菌所致非典型肺炎的流行。病例对病例的传播似为呼吸飞沫所致，平均间隔 1 个月。病人和无症状感染者都能传播此症。

临床表现

虽然急性感染大多是在儿童中发生的，但肺炎衣原体病大多见于成人，特别是老人，可致相对为轻而无热度的肺炎。肺外改变不突出。主要为干咳、咽痛和声音嘶哑。从起病到临床症候出现，历时甚长。听诊常能听到局限性捻发音。胸片可见炎症改变，以单个肺段损害最为常见。血象正常，但血沉加速。

肺炎衣原体还能引起支气管炎和鼻窦炎。支气管炎常为亚急性起病，持续数日至数周。有些支气管炎病人，放射线检查时意外发现肺炎。孤立性咽炎很少是肺炎衣原体引起的，但如咽炎、鼻窦炎、支气管炎俱备，并有肺炎发生，肺炎衣原体即有可能。

实验室诊断

肺炎衣原体感染的实验室诊断，主要是血清学、分离和非培养检测等法。其中仍以肺炎衣原体抗体的间接微量免疫荧光法（indirect microimmunofluorescent）最佳。血清学确认的感染病例，约 50%～70% 能由细胞培养（HL 细胞系）分离到肺炎衣原体，但技术要求很高。肺炎衣原体特异性 DNA 的 PCR 检查，比培养的敏感性约高 25%，将来可能成为首选诊断方法。但在目前，肺炎衣原体的有效诊断方法尚无商品供应。

治疗

肺炎衣原体对四环素和大环内酯敏感，磺胺药则否。肺炎衣原体抗菌治疗可能很难，临床收效并不显著。推荐疗法为四环素或红霉素（基质）500 mg 口服每日 4 次共 10～14 日。

与动脉硬化的关系

肺炎衣原体可能引起动脉硬化，并使斑块松动，是鉴于以下四方面证据：血清流行病学研究证明动脉硬化者中，肺炎衣原体抗体检出率都比对照者高；几次从动脉硬化斑中分离到肺炎衣原体；还有 50% 以上病例以非培养法从斑块中鉴定到此物；衣原体感染可使家兔模型发生动脉硬化。还有两项干预试验也证明：抗

生素治疗可使缺血性心脏病人的冠脉事件发生明显减少。更大规模的抗生素干预试验,现正进行中。

鹦鹉热衣原体

流行病学

奇怪的是,鹦鹉热衣原体(*C. psittaci*)虽最不常见,但却是唯一要求上报的衣原体感染。之所以如此,是因为它能引起共同疫源性严重疾病的流行,并常与进口鸟类感染有关。鹦鹉热衣原体是一种异质性衣原体,天然感染主体是各种非人类哺乳动物和鸟类。鹦鹉热衣原体株似有宿主特异性,但人类鹦鹉热感染大多是与鸟类而非与哺乳动物的接触。美国每年上报的鹦鹉热约100~200例,无明显周期性,近15年发生率都较稳定。鹦鹉是最常涉及的接触源,但人类感染也有追踪到与鸽子、鸭、火鸡、鸡及其他鸟类的接触有关。鸟类感染后,衣原体出现在鼻、泄殖腔分泌物、鸟粪和羽毛等处。鹦鹉热对鸟类为一轻病,只表现为羽毛不整和纳差。受染鸟类恢复后及无症状受染时,排放病原体可达数月。

对人类传播是通过气溶胶进入呼吸道。传染性接种量可能很小,与污染环境短暂接触,即可受染。人际间鹦鹉热衣原体直接传播亦偶见。

临床特征

鹦鹉热是衣原体所致网状内皮系统以及肺间质和肺泡的系统性感染。接触气溶胶后7~14日,发热骤起,以恶寒战栗开始,发热可达40℃。头痛、肌痛、关节痛皆甚显著。早期即有咳嗽,常为干咳无痰。听诊正常,或两侧有捻发音。胸片可见单一或多发性局限性支气管炎的斑片性损害。鹦鹉热的临床表现可与军团病(legionnaires' disease)相似。与肺炎衣原体所致肺炎的区别是:鹦鹉热病情更重,发热甚高,而上呼吸道症状甚微或无。

鹦鹉热常有肺外症候,可因肌痛等而使临床医师误作脑膜炎、肾盂肾炎。暴发性鹦鹉热可致脑膜脑炎、肝炎,并可因隐约斑性皮疹(Horder 斑)而类似伤寒时的玫瑰疹。而且像伤寒一样,鹦鹉热也能引起腹痛、腹泻、便秘和脾大。个别病人特别是原有瓣膜性心脏病的,可能发生心内膜炎;培养阴性心内膜炎中,鹦鹉热衣原体也是偶见病原之一。未经治疗,鹦鹉热可能致死,但多数病人在持续治疗10~21日后,皆能缓渐恢复。

实验室诊断

确诊可由细胞培养分离病原体,或由血清学检查。由于实验室获致鹦鹉热衣原体感染的事,已被充分证实,故细胞培养已少问津,而以血清学检查诊断为宜。如拟事培养,应在生物学安全可靠的隔离室内操作。急性病期间,血液和呼吸道分泌物皆可用于分离病原。最简便的诊断方法是依据血清中补体结合抗体效价的增长,为此可以急性期和3~6周恢复期血清进行测试。

治疗

鹦鹉热衣原体对四环素和大环内酯敏感,但对磺胺耐药。临床以四环素选用最多。在所有衣原体病中,鹦鹉热是收效最为快捷的。四环素500 mg每日4次或多西环素100 mg每日2次,用药后24~48小时内即可退烧,症状大为改善。但治疗仍应持续10~21日。

预防

流行性鹦鹉热是能被预防的疾病,即通过检疫和对一切进口鹦鹉应用四环素。预防非鹦鹉鸟类所致鹦鹉热,困难较多;因此仍将成为人类感染的可能来源。目前尚无疫苗上市。

A 级论证文献

Scholes D, Stergachis A, Heidrich FE, et al. Prevention of pelvic inflammatory disease by screening for cervical chlamydial infection. N Engl J Med, 1996, 334:1362-1366.
作者的临床随机试验表明:筛查子宫颈衣原体感染,可使盆腔炎的发生风险减少56%。

推荐阅读

Bachmaier K, Neu N, de la Maza LM, et al. Chlamydia infections and heart disease linked through antigenic mimicry. Science, 1999, 283: 1335 – 1339.

作者等的动物模型证明衣原体引起心脏病是通过免疫机制(抗原模拟)发生的。

Grayston JT. Background and current knowledge of *Chlamydia pneumoniae* and atherosclerosis. J Infect Dis, 2000, 181 (Suppl 3): S402 – S410.

肺炎衣原体与动脉粥样硬化关系的背景和当前认识。

Parish WL, Laumann EO, Cohen MS, et al. Population-based study of chlamydial infection in China: A hidden epidemic. JAMA, 2003, 289: 1303 – 1305.

群基性调查表明衣原体感染正在中国隐性流行,强调衣原体在发展中国家的重要性。

Stamm WE. *Chlamydia trachomatis* infections: Progress and problems. J Infect Dis, 1999, 179 (Suppl 2): S380 – S383.

有关沙眼衣原体感染认识和控制上的重大进步和存在问题的讨论。

Stephens RS, Kalman S, Lammel C, et al. Genome sequence of an obligate intracellular pathogen of humans: *Chlamydial trachomatis*. Science, 1998, 282: 754 – 759.

人类专性细胞内病原体:沙眼衣原体基因组序列。这是在衣原体中首先描述整个遗传蓝图的卓越文献。

(**王贤才,郭聚甫** 译;曾汉英,闫蓉 校)

第355章
立克次体病

Didier Raoult

立克次体病(rickettsiosis)是正在出现的传染病。由于诊断技术的提高,可能还有与蜱类接触的改变,过去15年来,又有很多新的立克次体病被描述。现在有3类疾病被纳入以下病名:Q热,埃利希体病(ehrlichiosis)(已知5种中4种是1987年以来鉴定的),以及立克次体所致疾病(18种中,9种是1990年以来确定的)。

立克次体病的病原是革兰阴性小菌(过去都被纳入立克次体目〈family *Rickettsiales*〉),在真核细胞(eukaryotic cells)中生长。从不在无生物基质(axenic media)生长,培养需用活宿主如细胞培养,胚化蛋(embryonated eggs),易感动物等。除流行性斑疹伤寒(epidemic typhus)病原普氏立克次体(*Rickettsia prowazekii*)外,人类感染都是意外发生的,主要都是兽源性疾病(人畜共患病)(zoonoses)的病原体。根据分子层面系统发育(molecular phylogeny),已将引起立克次体病的病原体重新分为3个门类(phyla)(表355-1)。

Q热病原白氏科克斯(立克次)体(*Coxiella burnetii*)属γ-蛋白菌门,与嗜肺军团菌(*Legionella pneumophila*)和土拉热弗兰西丝菌(*Francisella tularensis*)有关。由它所致兽源性疾病,能感染多种动物,包括有蹄类的宠物,由娩出物和乳液排出。人类往往是由气溶胶受染,如有诱发因素存在,即可发生急性原发性感染,以后转为慢性。

各种立克次体和恙虫病东方次体(*Orientia tsutsugamushi*)都是蛋白菌中α1亚类。它们在受染宿主胞质内生活。立克次体的主要致病机制是感染血管内皮后发生的血管炎(vasculitis)。传播则是通过节肢动物(arthropods)。从内科临床和流行病学角度,可按传播媒体来把立克次体病分为蜱传性,虱传性,蚤传性和螨传性等立克次体病。节肢动物宿主决定立克次体病的流行病学情况,包括地域分布等。按抗原趋异性(antiggenic divergence)和系统发育研究,立克次体可分为以下3类:

斑疹热类:包括蜱传疾病落基山斑疹热(病原为立氏立克次体〈*R. rickettsii*〉),地中海斑疹热(康氏立克次体,*R. conorii*),非洲蜱咬热(非洲立克次体,*R. africae*);一种螨传疾病:立克次体痘(rickettsialpox)(螨立克次体,*R. akari*);以及蚤传斑疹热(猫立克次体,*R. felis*)等。

斑疹伤寒类:包括普氏立克次体,可致虱传流行性斑疹伤寒,以及蚤传鼠斑疹伤寒病原体斑疹伤寒立克次体(*R. typhus*)等。

丛林斑疹伤寒(恙虫病)类:包括恙虫病东方次体,可致螨(恙螨)传疾病。

埃利希体病是兽源病,病原是蛋白菌α1亚类的另一分支。它们在胞质空泡中生长,形成簇状或桑葚体。这一大类细菌作为人类的潜在病原体,已日益为人了解,分类也在调整,以适应当前对其在系统发育上认识的提高。现已对4个属做过描述。1属似与蠕虫有关,即新立克次体属(*Neorickettsia*),已鉴定到一种人类病原体:腺热新立克次体[①],还只在日本发现。2属与蜱有关,即埃利希体属(*Ehrlichia*)和无形体属(*Anaplasma*),前者包括查菲埃利希体(*E. chaffeensis*),犬埃利希体(*E. canis*),尤氏埃利希体(*E. ewingii*);后者目前还只鉴定到一种病原体,即嗜噬细胞无形体(*A. phagocytophila*)。第4属是沃尔巴希体属(*Wolbachia*),有一个种:派皮恩提斯沃尔巴希体(*W. pipientis*),与节肢动物或线虫有关。如与丝虫相关,似为一致病因素,也是人类丝虫病的治疗靶。

由于立克次体在体外难以生长,因此多年来立克次体病都以血清学检查为其主要诊断工具。但血清

---

①N. sennetsu,曾称腺热埃利希体(*Ehrlichia sennetsu*,原始报道见USB,1984,34:355。)

——译者

学诊断常有阳性出现迟和交叉反应的问题。血片直接染色和皮肤活检以及血样和活检取样的聚合酶链反应(PCR)扩增等技术的推出,已使诊断取得重大进展,有助于在科的层面上进行鉴定,描述新发现的病原体。此外,立克次体的治疗也有共同性,现在成人和儿童主要都是用多西环素。

立克次体病

细菌学和病理生理

立克次体是在宿主细胞的胞质中繁殖的革兰阴性小菌。各种立克次体的基因组都很小,在1.1~1.6 Mb间,没有可动遗传要素。这些细菌的细胞表面抗原(SCA)族,有4(斑疹伤寒类)或5种外膜蛋白,有2种已知是特异性蛋白抗原,即rOmpA(斑疹伤寒类无此物)和rOmpB。这些蛋白都是主抗原,有助于立克次体的种的鉴定,它们编码的蛋白则可用于扩增和测序,为诊断和分类服务。立克次体入侵细胞是通过细胞吞噬,但又不致陷于吞噬泡中。立克次体中有两个亚类,即斑疹伤寒组(TG)和斑疹热组(SFG),是由生长情况和抗原性进行鉴定的。通过脂多糖测定,已鉴定到一种特异性组抗原。TG的最适温度是37℃,SFG是32℃~35℃。TG缺乏一种表面主蛋白(rOmpA)不能在细胞内活动,而SFG立克次体则能做肌动蛋白(actin)性活动。TG立克次体的基因组较小。TG中普氏立克次体已完成全基因组测序,证明它主要是SFG组康氏立克次体亚群。

立克次体的细菌学分组,与它们的特定节肢动物宿主没有明显关系。两组都可有一昆虫(虱或蚤)或螨(蜱或螨)为其传媒。立克次体的种,主要是由血清型界定的,有些是由节肢动物传媒鉴定的,但是除非

表355-1

立克次体的遗传学分类

	属	类	种	血清型	分类或发现年份
立克次体		斑疹伤寒	普氏立克次体		1916
			斑疹伤寒立克次体		1920
	立克次体				
		斑疹热	康氏立克次体	马里	1932
				以色列	1974
				阿斯特拉罕	1991
				印度	2001
			立氏立克次体		1919
			西伯利亚立克次体		1946
			蒙古立克次体		1996
			斯洛伐克立克次体		1997
			弗诺立克次体		1991
			日本立克次体		1992
			黑龙江立克次体		1998
			阿氏立克次体		2001
			瑞士立克次体		2000
			澳洲立克次体		1950
			猫立克次体		2001①
			螨立克次体		1946
	东方次体	丛林斑疹伤寒	恙虫病东方次体		1920
埃利希体	埃利希体		查菲埃利希体		1991
			尤氏埃利希体		1999
			犬埃利希体		1996
	无形体		嗜噬细胞无形体		1992
	新立克次体		腺热新立克次体		1957
	沃尔巴希体		派皮恩提斯沃尔巴体		2001
	科克斯体		白氏科克斯体		1931

①原文如此,但猫立克次体的鉴定似更早,见J. Clin Microbiol,1996,34:671-674. ——译者

已对人类做过接种,把它们说成“非致病性”就会起到误导作用。很多过去认为是非致病性的立克次体,现在发现是能致病的,如嗜肺军团菌,白氏科克斯体,非洲立克次体等。

落基山斑疹热

流行病学

立氏立克次体所致落基山斑疹热(Rocky Mountain spotted fever;RMSF)是最重要的立克次体病(表355-2),也是美洲目前发现的唯一蜱传立克次体病(法属西印度群岛是非洲立克次体所致)。19世纪在美国西部首先报道,流行于美国44个州(彩页4图355-1),还见于中美和南美阿根廷,巴西,哥伦比亚,哥斯达黎加,墨西哥,巴拿马等国。

立克次体通过卵在蜱中世代相传。受染的蜱在美国西部主要是安氏革蜱(*Dermacenter andersoni*)(一种木蜱),在东部、中东部和南部是变异革蜱(*D. variabilis*)(美洲犬蜱)。中美和南美主要传媒是卡延钝眼蜱(*Amblyomma cajennense*)。人被叮咬后,由蜱涎液受染。在所谓蜱传立克次体病中,蜱附着时间都是关键因素,因为蜱叮食时间如<20小时,就不会发生传播。但因蜱叮咬无痛,因此常未注意到。RMSF时,蜱叮咬处偶有焦痂(eschar)见到。RMSF的流行病学情况每年都会发生原因不明性改变。这种变动是由蜱活动和人类遭遇机遇决定的。每年报告500~1000例,大多是在春末和夏季诊断的,90%以上病例都在4~9月间报告。10岁以下儿童发生更多。

临床表现

蜱叮咬后2~14日,以发热和头痛起病。发热很高(>102℉),伴有非特异性症状如肌痛,违和,纳差,恶心呕吐,腹泻等。此期常不能做出RMSF的诊断,但是生活在疫区或有到疫区旅行史的病人,“蜱季”出现高热,可能还有曾受蜱叮咬的历史,就应想到RMSF的可能。

皮疹是临床的诊断线索。但发热、头痛和皮疹的所谓典型三联征,只见于44%确诊病例,未治病例病情将不断加剧。起病第1日即有皮疹的约14%病例,病初3日有皮疹出现的也不到50%。皮疹为斑性,首先见于踝、腕,以后遍及全身。斑疹直径1~5 mm,可由粉红发展为紫红色。皮疹也可出现更迟,或根本无疹。在美国疾控中心(CDC)统计的一组病例中,34%是落基山“无疹”热。从理论上说,掌跖出疹是斑疹伤寒和斑疹热的鉴别要点(前者掌跖无疹),但斑疹热时此征亦可缺失,或发生甚迟。

患者可有程度不同的全身症候,与血管通透性增加和多脏器受累有关,可能导致多脏器功能衰竭综合征(multiple organ dysfunction syndrome;MODS)。重型病例可见浮肿、血容量不足、低白蛋白血症,低血压以到休克等症候。极重病例肢体可能发生坏死和坏疽。有些病例发生非心源性肺水肿,肺受累所致呼吸窘迫,亦可致死亡。血容量不足(hypovolemia)和休克都能引起肾衰竭,但为可逆性病变,也可能由于急性肾小管坏死而需血透析。神经症候一般如意识错乱、木僵等。重型病例可见谵妄,昏迷,癫痫发作等。约1/3病例脑脊液(CSF)有脑膜炎性改变,一般为少量单核细胞(10~100),蛋白含量增加,但葡萄糖水平正常。心脏受累可致心律失常。肝受累时转氨酶增高(可见于1/3病例),还可出现黄疸(8%)。但黄疸也可能是溶血性的。肠道受累表现为腹痛,腹泻,呕吐,严重出血等(上消化道出血可致死亡)。眼受累可见结膜炎和视网膜改变(出血,视乳头水肿,动脉闭塞等)。

生物学方面,血细胞计数白细胞数仍正常,但常有幼稚髓细胞出现。约30%~50%病例血小板减少,重型病例可很显著。30%病例有贫血。凝血因子(包括纤维蛋白原)减少和凝血时间延长可致出血,清蛋白减低,急性期反应蛋白(C反应蛋白,铁蛋白,纤维蛋白原)则可增高。血钠和血钙减低,与病情轻重相当,尿中肌酐排出增多。血清酶类如转氨酶(天冬氨酸及谷丙转氨酶,AST及ALT)、乳酸脱氢酶(LDH)、磷酸肌酸激酶等浓度增高,反映有关脏器如肺、心、肝受累及多灶性横纹肌溶解(multifocal rhabdomyolysis)的轻重。

RMSF演化与诊断早晚及抗生素治疗密切相关。听容RMSF自行发展,每致死亡,据美国全国4年统计,当前死亡率为2.4%(在此期间死于RMSF的共27例)。在转归上黑人和白人未见明显统计学差异,但年逾70的老人死亡率最高(9%)。调查还发现暴发性感染。葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)缺乏者更为易感。氯霉素治疗的转归比多西环素差。RMSF恢复一般都是完全的,但可能留下神经系统后患,发

表 355-2

人类立克次体病

疾病	病原	节肢动物宿主	地域分布	皮疹	焦痂/黑斑	局部淋巴结	高热	死亡率
蜱传斑疹热								
落基山斑疹热	立克次体	安氏革蜱 变异革蜱 卡延钝眼蜱	美洲(北,中,南)	有,可为紫癜性	极少	无	有	高
地中海斑疹热,阿斯特拉罕热,以色列斑疹热	康氏立克次体复合体	血红扇头蜱	地中海,印度,黑海,非洲	有,丘疹可为紫癜性	有	无	有	中
非洲蜱咬热	非洲立克次体	希伯来钝眼蜱,彩饰钝眼蜱	撒哈拉以南,西印度群岛	有,半数病例可为疱疹性	有(常为多个)	有	无	低
昆士兰蜱传斑疹伤寒	澳洲立克次体	全环硬蜱	东澳大利亚	有,可为疱疹性	有	?	有	中
西伯利亚蜱传斑疹伤寒	西伯利亚立克次体	纳托尔革蜱	西伯利亚,中国,蒙古	有	有	无	无	低
蜱传淋巴结病(TIBCLA)	斯洛伐克立克次体	边缘革蜱,网粒革蜱	欧洲,巴基斯坦	极少	有,可为红斑性	有(疼痛)	无	低
无名	蒙古立克次体	亚洲璃眼蜱	蒙古,非洲	有	有	有	有	低
无名	艾氏立克次体	边缘璃眼蜱	地中海,非洲	有	有	有	有	未详
弗林德斯岛斑疹热	弗诺立克次体	细粒硬蜱	弗林德斯岛,东澳大利亚	有	有	有	有	低
日本斑疹热	日本立克次体	篦子硬蜱	日本(中国?)	有	有	无	有	低
无名	瑞士立克次体	篦子硬蜱	欧洲,亚洲	无	有	无	无	有猝死(?)报告
蚤传立克次体病								
鼠斑疹伤寒	斑疹伤寒立克次体	印度客蚤,猫栉头蚤	世界各地	有	无	无	有	低
蚤传斑疹热	猫立克次体	猫栉头蚤	世界各地	有时	有时	未详	有	未详
虱传立克次体病								
流行性斑疹伤寒	普氏立克次体	人体虱	世界各地	有	无	无	有	高
美洲森林斑疹伤寒	普氏立克次体	鼯鼠外寄生虫	美国	有	无	无	无	低
Brill-Zinsser 病(流行性斑疹伤寒复发)	普氏立克次体		世界各地	有(可无)	无	无	无	低
螨传立克次体病								
立克次体痘	螨立克次体	血红刺脂螨	世界各地	有(疱疹性)	有	有	有	低
丛林斑疹伤寒(恙虫病)	恙虫热东方次体	纤恙螨亚属(恙螨)	中亚,东亚	有	有	有	有	高,可复发

生坏疽时,可能须截肢。

诊断 RMSF 应根据临床和流行病学资料,以及早应用多西环素。诊断上最重要线索是疫区病人有蜱接触史,出现原因不明性发热。如有皮疹,即应疑为 RMSF,并予相应治疗,除非已明确为另一病因。鉴别诊断包括其他立克次体病,脑膜炎球菌血症,肠病毒感染,伤寒,钩端螺旋体病,埃利希体病,淋球菌血症,中毒性休克综合征,梅毒,风疹,麻疹,Kawasaki 综合征等。发热病人误用抗生素因药物过敏而发生皮疹,是造成误诊的重大原因。

诊断

实验室确诊条件是血清学检查中由免疫荧光法(IFA)、补体结合或乳胶凝集试验测得的抗体效价增高4倍以上,或由特异抗原的免疫测试、PCR法基因组扩增或培养法等,直接检出病原体。皮肤损害活检取样,是用于这一目的的最佳实例。立克次体培养须经3~7日,但能作此检查的只限专门实验室。培养须用细胞系,如维洛细胞(Vero,1929年)(非洲绿猴肾异倍体细胞)或HEL细胞(人胚肺细胞)。所用壳瓶器材,也是分离巨细胞病毒时须用的,不同的是不要添加抗生素。以免疫荧光法或免疫组化法进行的免疫测试,是敏感而特异的。它可以冷冻或固定及石蜡包埋物进行测验,作出回顾性诊断。PCR扩增鉴定在立克次体病中的应用,一般是被看好的,但对RMSF尚未做正规评估。用于这一目的时,皮肤活检和对捕获蜱直接检查效果最好,因为血中有抑制物,立克次体DNA拷贝很少。

目前诊断主要依靠血清学检查。应取早期和恢复期两份血清进行测试。早期血清常为阴性,因为病人须在第7~15日间血清才会发生阳变。此法检查敏感性和特异性皆高。总免疫球蛋白(Ig)须达1/64,IgM抗体须达1/12,才能诊断。乳胶凝集试验的有效值是64或128。其他立克次体病以及埃利希体、巴尔通体、军团菌、变形菌感染时,都有抗体交叉反应报道。假阳性如IgM等,可见于血清有类风湿因子以及因病毒感染发生非特异性B淋巴细胞增生时(巨细胞病毒,Epstein-Barr病毒等)。补体结合(缺乏敏感性)和Weil-Felix试验(所用抗体与变形菌株交叉反应)皆不宜用。总之,主要诊断试验是血清学检查,不要等待生物检查证实,就应给予适当治疗。

治疗

RMSF的预后取决于早期抗生素治疗。多西环素(doxycycline)治疗有效。任何可疑病例,无论儿童还是成人,都应开予此药,但孕妇和过敏者不能给予。其他立克次体病时,多西环素1剂即足,但对RMSF尚未作过研究。口服给药即可,但胃不能耐受和昏迷病人应由静脉注人。常用量为200 mg每日2次。疗程尚未完全肯定,但因无复发,退烧后3日即可停药。孕妇的唯一代用药是氯霉素。还有几种抗生素如氟喹诺酮类,利福平,新大环内酯抗生素(不包括红霉素)等,体外试验对立氏立克次体虽亦有效,但因尚无临床经验,故不可用于RMSF病人。β-内酰胺抗生素、氨基糖苷和增效复方磺胺(cotrimoxazole)体外和临床试验皆无效。

重症患者须在重症监护病房(ICU)治疗,周密监护下补液。呼吸窘迫者可用机械通气,肾功能障碍者须做血液透析,惊厥病人可用抗惊厥剂。贫血和凝血障碍亦须矫治。肢体坏疽时,可能须做截肢。糖皮质激素未发现有何助益。

其他蜱传立克次体病

流行病学

像其他蜱传疾病一样,蜱传立克次体病分布地域也有限,主要决定于蜱媒生态学(图355-2)。很多最先从蜱发现的立克次体,以后证明对人类都有致病作用。在欧洲,康氏立克次体分布在地中海和黑海地区(阿斯特拉罕血清型,Astrahan serotype);西欧和中欧为斯洛伐克立克次体(*R. slovaca*),可能还有瑞士立克次体(*R. helvatica*);法国为蒙古立克次体(*R. momgolotimmonae*)。在亚洲康氏立克次体主要见于中东(康氏立克次体以色列血清型)和中亚(印度蜱传斑疹伤寒),还从巴基斯坦分离到斯洛伐克立克次体。西伯利亚立克次体(*R. sibirica*)见于俄罗斯东部,蒙古和中国。蒙古立克次体和黑龙江立克次体(*R. heilongjanghensis*)分布在中国;日本立克次体和瑞士立克次体在日本,弗诺立克次体在泰国。澳洲有澳大利亚立克次体(*A. australis*)和弗诺立克次体。非洲方面,北非和南非有康氏立克次体及艾氏立克次体(*R. aeschlimannii*),非洲撒哈拉以南有非洲立克次体(*R. africae*),马里为蒙古立克次体(表255-2)。
预防须防蜱叮咬,可用驱蜱剂及防护服。接触后注意查蜱也能收效。注意检查头皮、腹股沟和腋下等处。发现有蜱应以钳取除,皮肤亦可消毒处理。

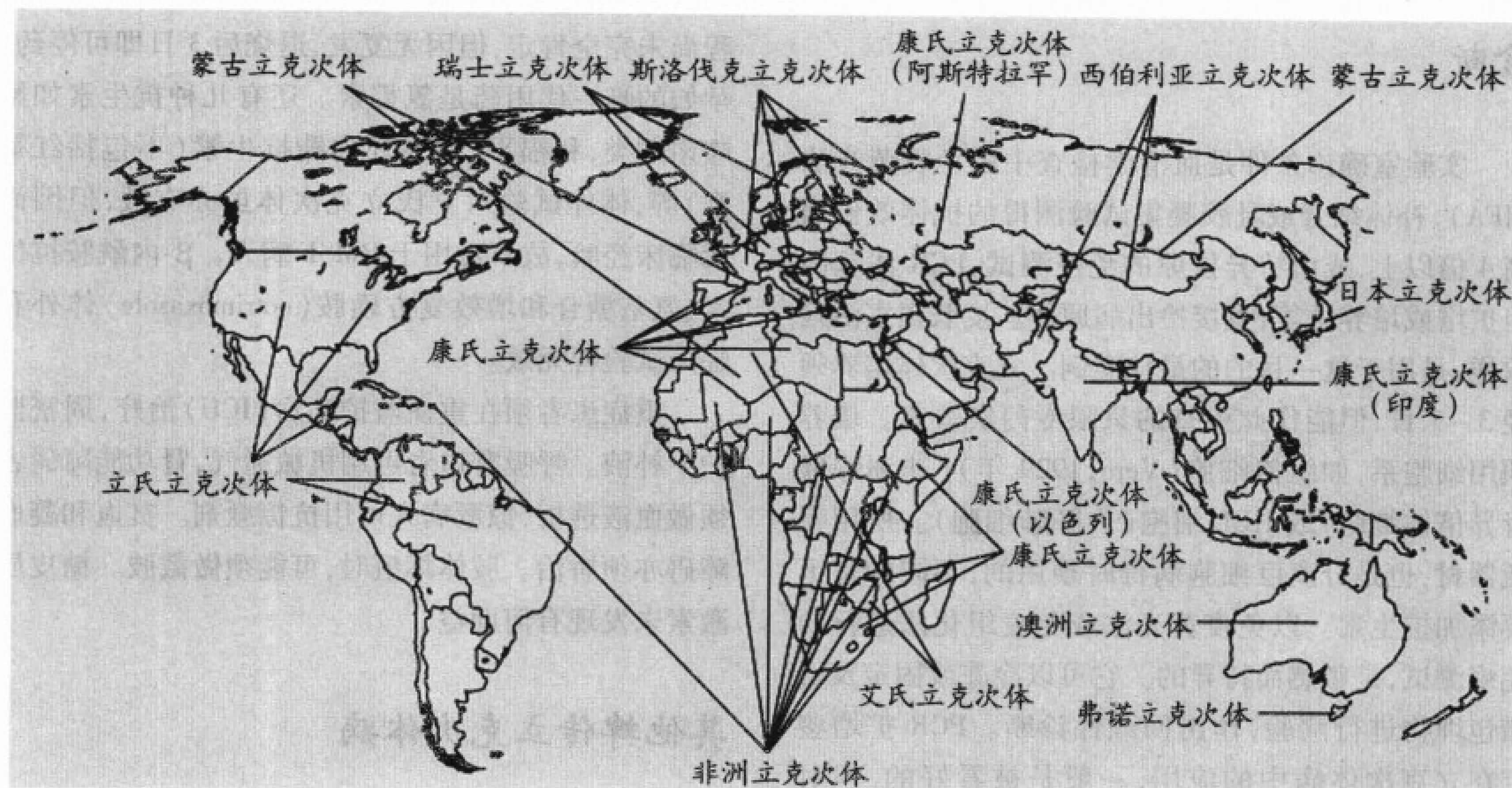


图 355-2 蜱传立克次体病的地理分布。

临床表现

康氏立克次体包括一些不同但关系密切的血清型。典型株是马里株,其他地区性血清型有以色列(以色列和南欧)、阿斯特拉罕(俄罗斯)及印度蜱传斑疹伤寒立克次体(印度)。康氏立克次体所致感染有很多病名,如地中海斑疹(MSF),南欧斑疹热(boutonneuse fever),马赛热(Marseilles fever),阿斯特拉罕热,以色列斑疹热,印度蜱传斑疹伤寒,肯尼亚斑疹伤寒等。它与立氏立克次体关系密切,有很多共同抗原,产生的抗体有交叉反应。MSF 与 RMSF 相似,但也有几处特点:病情自行发展较轻,但住院病人中死亡率仍有 1.5% ~2.5%。在醇中毒、糖尿病、HIV 感染、老人和虚弱病人中,还有一种恶性型,患者有紫癜性皮疹、休克和 MODS 等症候。典型临床表现是发热、皮疹和黑斑(即蜱叮咬处的皮肤黑色焦痂)。黑斑(tache noire)见于 50% ~80% 病例,但只有一种蜱媒:血红扇头蜱(*Rhipicephalus sanguineus*),它是犬蜱,很少叮人,同一时间数处被受染蜱叮咬是极为罕见的。皮疹显然是丘疹性。以色列蜱咬热和阿斯特拉罕热似比典型 MSF 轻,皮肤常无黑斑。

非洲立克次体所致非洲蜱咬热,在世界各地可能都占立克次体病的大多数。传播媒体是非洲蜱类即希伯来钝眼蜱(*Amblyomma hebraeum*)和非洲钝眼蜱(*A. africanum*)。这些蜱常被感染,匿有非洲立克次体的多达 60%。它们叮食有蹄动物,但也集体侵袭人类,非洲农村(60% 病人检出抗体)和旅游者中很多受染。在蜱侵扰下,沙法里(Safari)游客和来访者中可见集群发病,半数以上病例皮肤都不只一处出现黑斑。本病与 MSF 不同,病情轻得多,常不发热,皮疹只见于半数病例,皮疹为疱疹性的也约半数病例(确诊 MSF 中从无疱疹性损害)。还常能见到几个黑斑,多在下肢,腹股沟淋巴结亦常肿大

日本立克次体(*R. japonica*)所致日本斑疹热(Japanese spotted fever)和西伯利亚立克次体所致西伯利亚蜱传斑疹伤寒(Siberian tick typhus)都与 MSF 相似。蒙古立克次体感染也与 MSF 相似,但有些病例临床表现也很有特征,如有黑斑检出,腹股沟淋巴结病,以及沟通二者的淋巴管炎等。澳洲立克次体所致昆士兰蜱传斑疹伤寒(Queensland tick typhus)和弗诺立克次体所致弗林德斯岛斑疹热(Flinders island spotted fever),病情也与 MSF 相似,但皮疹可能是疱疹。

斯洛伐克立克次体所致疾病,在欧洲(匈牙利,法国,西班牙)似甚常见。虫媒是边缘革蜱(*Derma-*

centor marginatus)和网纹革蜱(*D. reticulate*),常在冬季叮食,好叮头皮,因为它们性喜毛皮动物。与其他蜱传立克次体病不同,此病更多发生在儿童和妇女。黏膜疹罕见,临床典型症候是头皮蜱叮咬处出现红斑性皮肤损害,直径2~8 cm不等,引流通达的颈淋巴结肿大(可能疼痛)。发热和皮疹皆罕见。感染后可能深感无力,头皮蜱叮咬处脱发。这种无皮疹立克次体病的发生,可能会促使人们进一步研究其他只有局部症候的新立克次体病。

诊断

其他蜱传立克次体病的诊断也与RMSF相似,主要是血清学检查(IFA;见后文)。但斯洛伐克立克次体感染例外,血清学反应很弱,也许是缺乏广泛性感染所致,对它们最好的方法是由皮肤损害或淋巴结抽吸作PCR。非洲立克次体感染时,血清学反应出现比RMSF和MSF晚,故血清取样的时间也要推迟。

治疗

蜱传立克次体病的治疗以多西环素为主。儿童1日疗法即可收效,成人如病情较重,应服药至退烧24小时。孕妇可用交沙霉素(josamycin),这是大环内酯抗生素,每日3 g,疗程7日,已证实有效。喹诺酮类和新大环内酯类抗生素疗效与多西环素相当,但疗程须较长。

蚤传立克次体病

蚤类可带两种立克次体:即鼠斑疹伤寒病原体的斑疹伤寒立克次体和蚤传斑疹热病原体的猫立克次体。虫媒是印鼠客蚤(*Xenopsylla cheopis*)和扰蚤(*Pulex irritans*),可能还有猫栉头蚤(*Ctenocephalides felis*)。鼠、猫、负鼠(oposums)和狗等动物都能传播受染蚤。由于贮主和虫媒遍及世界各地,故此病亦在各大陆流传。蚤叮食外观健康但血液已被感染的鼠,即常被斑疹伤寒立克次体感染。哺乳类动物搔抓被受染蚤类粪污染的损害时,即可自体接种(autoinoculation)。猫立克次体主要是经卵传播。蚤类可在同一时候被两种立克次体感染。两种蚤传立克次体,无论在抗原性、遗传学还是对抗生素的敏感性上,都属不同类别,TG和SFG。最初发生混淆,也许是由于蚤的双重感染,基层医生却以此认为猫立克次体和斑疹伤寒立克次体有共同抗原,但结果并未得到印证。二者的主要不同是在生长温度上:斑疹伤寒立克次体在37℃时生长,而猫立克次体是在30℃以下生长,且需特定细胞系(XTC2)。

鼠型斑疹伤寒

鼠型斑疹伤寒(murine typhus)即地方性斑疹伤寒(endemic typhus),1926年Maxcey提出它是不同于流行性斑疹伤寒(epidemic typhus)的疾病,贮主和传媒是鼠和蚤,人类是由鼠蚤受染,一般是由于搔抓已因蚤叮后被蚤粪污染的皮肤损害而获致的。鼠型斑疹伤寒以湿热地区为多,此时鼠类也更易繁殖。美国每年约报告50~100例,主要发生在加州南部和得克萨斯州南部。加州传播环节已证实为负鼠和猫蚤。在世界其他地区,包括墨西哥、印度、南欧和非洲等地,也有鼠型斑疹伤寒报告。

据志愿者感染试验,潜伏期8~16日。起病时,发热骤起,并有恶心呕吐、肌痛、关节痛和头痛。起病后平均6日,40%~50%病例出现皮疹,黑色皮肤的病人皮疹检出更少。皮疹为淡红色斑性损害,可演化为斑丘疹性,皮肤损害稀疏,散在,起于腋部,波及躯干,但一般不会波及面部和掌跖。严重时可为紫癜性。脏器最常受累的是肺。约1/3病例咳嗽,1/4病例有非特异性间质性肺炎,有时还有胸水。重型病例可因呼吸窘迫而需插管人工呼吸。神经症候如意识错乱和木僵,严重者可致昏迷并有惊厥发作。还可发生脑出血。消化道受累表现如呕吐,腹痛,黄疸,严重时呕血。

血象方面,白细胞减少,以后可至增多。还可出现血小板减少和贫血,并有溶血现象(常见于G-6-PD缺乏病人)。血清肝酶常中度增高。重型病例血钠及清蛋白减低。

预后一般均佳,但约10%病例须重症监护,死亡率1%。年龄较老、G6PD缺乏和体虚病人风险较大。

诊断主要须凭血清学检查(IFA),效价与RMSF

时相似。斑疹伤寒立克次体血清学试验时与普氏立克次体交叉反应，鉴别可做效价比较（IgG 和 IgM 区别为 2 稀释度以上），或由交叉吸附（cross-adsorption）法，即血清以抗原吸附后复查，脱除抗体的就是病原体。

猫立克次体所致蚤传斑疹热

这是尚未完全得到阐明的新病。已从美国、秘鲁、欧洲和非洲蚤中发现这种立克次体。美国得州、墨西哥、巴西、法国和德国已报道 7 例。患者都发热，7 例中 6 例有皮疹，有些有接种焦痂。诊断可由血清学检查作出，即用猫立克次体特异抗原，或取血做 PCR，或做皮肤活检。治疗尚未明确，但已知病原对多西环素高度敏感，而对红霉素则为耐药。

流行性虱传斑疹伤寒

流行病学

人类体虱在衣服中生存，气候寒冷、卫生状况不良时，繁殖迅速。体虱流行，反映社会某些成员经济状况不佳，见于战争年代和贫穷国家，但富裕国家如美国和欧洲，亦可见于无家可归的流浪者。1997 年布隆迪内战期间，斑疹伤寒就在 10 万人中发生过暴发性流行；上世纪 90 年代，俄罗斯，秘鲁，美国，阿尔及利亚，法国等地也有病例报道。体虱传播 3 种细菌病：战壕热（五日热巴尔通体），回归热（回归热疏螺旋体），出疹性斑疹伤寒（普氏立克次体）。英语 typhus（斑疹伤寒）源出希腊语 *tuphos*，意为伴有神经症候并与伤寒（typhoid）有关的疾病。19 世纪末，Gerhard 根据有皮疹出现（出疹性），才把伤寒与斑疹伤寒区别开来。虱的传播作用是 1909 年 Ch. Nicolle 证明的，并以此荣获诺贝尔奖。在 19 和 20 世纪中欧战争中，死于虱传疫病的人数比死于武器的更多。

普氏立克次体病的流行病学，主要与人类贮主和作为虫媒的虱有关。但美国有一种鼯鼠（flying squirrels）是森林中贮主，美国已有由其所致的数例报道。虱吸血时受染，它每天吸血 5 次，普氏立克次体即在虱肠繁殖，由虱粪排出；数日后，破坏肠上皮，即有鲜红血液由肠溢出（因此斑疹伤寒亦称“红虱病”）。患者一般是由气溶胶感染虱粪（普氏立克次体能在虱粪中生存数周），或为搔抓后的自体接种。从斑疹伤寒康复的病人，细菌仍可以静息型（dormant form）蛰伏。数年后应激情况下，又可复发，即所谓 Brill-Zinsser 病。复发时的菌血症，如被虱叮咬又可能引起新的暴发性流行。

临床表现

斑疹伤寒以发热骤起出现，并有头痛、肌痛，在最近布隆迪最大暴发性流行中，患者可因此而蜷缩一团。咳嗽，神经受累如木僵，意识错乱，昏迷等。皮疹可见于 20% ~80% 病例，视观察群体而异，皮肤发黑时皮疹即难见到。一般由腋部起，再波及它处。常为斑性，亦可为丘疹或紫癜性（重型）。腹泻和黄疸也有记载。脾大则不多。重型病例可致休克和 MODS；自发死亡率 20% ~30%。白细胞和血小板减少，贫血，血清肝酶亦可增高。

接触虱者如集群性出现高热和意识混乱，就须疑及此症。诊断上最常发生的失误是伤寒，可能造成死亡，因为目前对伤寒给予的治疗（β-内酰胺类，增效复方磺胺，喹诺酮类等），对斑疹伤寒是无效的。在热带国家，常与疟疾、出血热和登革热等混淆。有虱的人，还能误做战壕热和回归热，但治疗上可以兼顾二者。

Brill-Zinsser 病是斑疹伤寒的晚期复发类型。因无皮疹，又无近期与虱接触史，故常难以诊断。追问病史，可能发现曾与虱有过接触，还可能有过斑疹伤寒的诊断。所幸病情较轻，预后亦佳。

美国所见森林斑疹伤寒，是普氏立克次体变种所致，病情较轻。临床以神经症候最为突出。报道病例不多，几乎都在密西西比河以东，有鼯鼠（*Glaucomy volans volans*）出没的地区。鼯鼠与相关蚤、虱、螨均可受染本病。

诊断

斑疹伤寒的诊断应引起重视，因为死亡率甚高，而治疗又很安全而有效。在卫生情况不良的情况下，

任何突发性原因不明性发热,就应想到斑疹伤寒,包括内部战乱时的暴发性出现(如阿尔及利亚、卢旺达、布隆迪等),社会动荡(如俄罗斯,乌克兰),监狱(如卢旺达,布隆迪),以及长期贫困、寒冷的国家等。诊断主要依靠血清学检查,但与斑疹伤寒立克次体有交叉反应(见前文)。现场调查时如有困难,可取一滴血置滤纸上,送参照实验室做血清学检查。培养和PCR都有诊断价值,可以皮肤活检物或取血进行。虱是很好的诊断工具,即使是干虱,也能作PCR,还可以密封容器外送,对温度无特殊要求。

治疗

斑疹伤寒的治疗极为简便有效而费用低廉,多西环素2片(每片100 mg)即可挽救病人。昏迷病人应注射用药。过敏病人氯霉素是现知唯一代用药,每日2 g,疗程10日。本病目前尚无疫苗,预防主要措施是灭虱。虱很脆弱,换衣、煮沸即可灭虱。如不可能,可用杀虫剂,主要是扑灭司林(permethrin)。

丛林斑疹伤寒(恙虫病东方次体)

流行病学

丛林斑疹伤寒(scrub typhus)是被恙虫病东方次体(*Orientia tsutsugumushi*)感染的恙螨(trombiculid)幼虫叮咬所致,恙螨从其母垂直受染。此病流行地域有限,只限日本北部,澳洲东部和俄罗斯东部的三角区内,包括远东、中国和印度次大陆。涉及民众共约百万。流行季节决定于幼螨出没时间。温带地区主要在秋季,其次是春季。恙虫病东方次体的种有很大异质性,可能从中分出几个种,但现在认为是一个种而有很多血清型,比较常见的有Kato,Karp,Gilliam,Kawasaki等血清型。

临床表现

到过农村或城市本病疫区的人,须经10日以上,才会发病。起病急,有发热、头痛、肌痛等症候。仔细检查,可见幼螨叮咬时接种感染的焦痂,引流淋巴结亦有触痛。还可能见到全身淋巴结病和皮疹。临床症状视受累脏器而异。神经脑膜症状是比较常见的。重型病例可以脓毒性休克出现,并有MODS。

生物学症候如白细胞减少,血小板减少,肝酶活力增高等。演变情况决定于宿主和菌株,死亡率0~30%不等。有趣的是,HIV感染不会使丛林斑疹伤寒加剧,感染期间,似有HIV抑制因素形成。此病可能复发。

诊断

诊断可能很难。由于临床表现多无特异性,故流行病学因素至关重要。丛林斑疹伤寒病人常被考虑为传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis)。培养(细胞或小鼠)可以检出病原体,亦可做活检或血液PCR。血清学检查最初Weil-Felix反应是用奇异变形杆菌OXK血清型做凝集反应,特异性和敏感性都不高,故已为3或4个主要血清型的IFA或酶联免疫吸附(ELISA)法所取代。

治疗

本病曾以氯霉素治疗多年,以后推荐多西环素。鉴于多西环素200 mg 1日疗法以后可能复发,可在7日后再作2日治疗。现在主张多西环素每日200 mg共7日。泰国已有对多西环素耐药的病例报道。利福平(每日600 mg)收效亦佳,耐药地区推荐改用本品治疗。孕妇亦宜以此药治疗。预防为用驱除剂。

立克次体痘(螨立克次体)

流行病学

立克次体痘(rickettsialpox)是1946年一位全科医师在纽约最先报道的,该市现仍有流行。病原体螨立克次体(小蛛立克次体)(*R. akari*),是SFG立克次体,由鼠螨(血红刺脂螨,*Liponyssoides sanguineus*)叮咬传播。血清学上与其他SFG立克次体交叉反应。流行情况可能还估计不足。1980年代纽约医院积极追溯下,共发现13例。亚利桑那,渥太华和俄亥俄州也有报道。巴尔的摩静脉及毒者中,血清流行率

(seroprevalence)很高。俄罗斯、乌克兰、斯洛文尼亚和朝鲜也有病例报道。

临床表现

螨叮后10日,以发热、头痛、肌痛起病。仔细检查可见接种处焦痂和相关淋巴结肿大。2～6日后出疹,为5～40个斑疹,以后为丘疹和疱疹性损害,故名立克次体"痘"。但常被误作水痘(chickenpox)。病情一般甚轻。诊断可用IFA作血清学检查。特异性抗原反应效价很高,但可能检出其他SFG立克次体抗体。还可做皮肤活检,由培养、免疫学试验或PCR法诊断。多西环素治疗极为有效。预防为灭鼠。

埃利希体病

人类埃利希体感染,是20世纪50年代后期在日本从单核细胞增多病人中最先报道的。以后似已消失,并被回顾性归咎于吃过当地所产生鱼(灰鲻,gray nullet)所致,该鱼已有被埃利希体感染的蠕虫寄生。这种污染方式,已从熊和狗吃野生鲑鱼感染蠕虫新立克次体(*Neorickettsia helminthoeca*)得到证明。

现代埃利希体病的指示病例,是1987年在美国报道的。患者死于发热,估计是在阿肯色州被蜱叮咬获致的,虽经氯霉素治疗,仍未生还。患者血片上发现多形核白细胞(PMN)内有桑葚体(morulae),并有作用于犬埃利希体(狗病原体)的抗体。患者被认为是犬埃利希体感染,但此物以后并未证明是人类病原体。以后它被认为是感染了美国鉴定的第一种埃利希体病的病原体:查非埃利希体(*E. chaffenesis*),但该菌是感染单核细胞,而此例的桑葚体是在PMN细胞。以后认为病原体是嗜噬细胞无形体(*Anaplasma phagocytophila*)(即人类粒细胞埃利希体,HGE),也是美国第二埃利希病原体,感染PMN,但阿肯色州没有此病所相关蜱媒。现在认为是尤氏埃利希体(*E. ewingii*)所致,传播此物的美洲钝眼蜱(*Amblyomma americanum*),阿肯色州即有,感染PMN细胞,并与犬埃利希体有交叉反应,但它主要是感染免疫缺损宿主。此例可以说明有关埃利希体病原学认识的发展过程,同时也能说明只是根据血清学检查确定非典型感染的病原是如何不易。

细菌学和病理生理

除尤氏埃利希体外,所有对人类有致病作用的埃利希体现在都已培养到。埃利希体已重新分为4属,主要是由16S核糖体RNA系统发育分析资料分类的。2属与蜱相关,即埃利希体属和无形体属(包括嗜噬细胞无形体,前称嗜噬细胞埃利希体或HGE体)。与蠕虫相关的1个属:新立克次体,包括腺热新立克次体(前为腺热立克次体,后为腺热埃利希体)。第4属是派皮恩提斯沃尔巴希体,是一种与节肢动物(昆虫,甲壳虫,螨等)和蠕虫(主要是丝虫)生育偏误有关的细菌。以上就是埃利希体血清学检查时的主要交叉反应。

埃利希体专在真核细胞宿主空泡中繁殖,在此形成集束状亦称桑葚体。空泡来自吞噬泡。故埃利希体得以免于杀菌性溶酶体融合作用。埃利希体的靶细胞,因种而异,人类埃利希体是单核细胞(查非埃利希体,犬埃利希体,腺热新立克次体)和PMN细胞(嗜噬细胞无形体,尤氏埃利希体)。蠕虫传播的立克次体病中,派皮恩提斯沃尔巴希体主要在受染蠕虫的体部。在动物中,反刍埃利希体(*E. ruminantium*)是感染内皮细胞,边缘无形体感染牛的红细胞,扁平埃利希体(*E. platys*)感染血小板。

已报道埃利希体病的接种途径有两条,即蜱叮咬和令人惊异的通过对线虫的感染。人饮污染水,吃受染动物(鱼,螺等),或在丝虫病时皆可受染。

表 355-3

埃利希体病

埃利希体病	病原	媒体	地域分布
美国单核细胞埃利希体病	查非埃利希体	美洲钝眼蜱	美国中南、东南及中大西洋沿岸诸州
人类粒细胞埃利希体病	嗜噬细胞无形体	篦子硬蜱	欧洲
尤氏埃利希体病	尤氏埃利希体	美洲钝眼蜱	美国中南、东南及中大西洋沿岸诸州
日本单核细胞埃利希体病	腺热新立克次体	灰鲻蠕虫?	日本
犬埃利希体病	犬埃利希体	血红扇头蜱	委内瑞拉(1例)

美国人类单核细胞性艾利希体病(HME)

流行病学

查非埃利希体还只在美国分离到或由 PCR 法鉴定到,主要在东南和中南部,大西洋中部诸州及加州等地(表355-3)。很多文献报道欧洲、亚洲和非洲也有查非埃利希体的抗体检出。但是由于埃利希体间的交叉反应,因此还不能据此认为查非埃利希体确已分布到这些地区。在美国,它是与一种美洲蜱("得州蜱",Lone Star's tick),学名美洲钝眼蜱的虫媒有关,主要感染白尾鹿,为其哺乳动物贮主。未成熟蜱就食于有持续菌血症存在的贮主时即可受染。查非埃利希体在蜱蜕皮时传播,并在下次叮血时感染下一宿主(鹿或人)。流行病学情况即反映这些蜱的习性和活动,因为多数病例都是在美国南部和农业地区,3~9月间感染的。高度流行区发生率可达每10万居民中100例。病情轻重与年龄有关,儿童发生率报告较低,可能缘于此。患者男多于女(4:1)。

临床表现

接触已被鉴定的蜱后,80%病例的潜伏期约为7~10日。患者以发热、头痛、不适、恶心、纳差等前来就诊。未治患者病情加剧,可能须重症护理。消化道常受累,而有恶心、呕吐、腹泻、腹痛等症候。中枢神经系统感染表现不一,从意识错乱到昏迷不等。约1/3病例有皮疹,约1/4病例有淋巴结病。重型病例可能发生脓毒症和 MODS,包括低血压,心动过速,呼吸窘迫,惊厥和昏迷,肾功能障碍,心衰等。

生物学症候方面,白细胞计数常减少,这是淋巴细胞和中性粒细胞减少造成的。血小板也常减少,以后还可发生贫血。凝血障碍有几种类型。血清酶如 AST,ALT,LDH 等活力增高,可能反映相关脏器受累,肌酐亦可增高。有神经症候的,检查 CSF 可见细胞数和蛋白增多。细胞为单核细胞也可能是多形核白细胞。HME 预后决定于是否得到早期抗生素治疗,但死亡率仍达2.5%。同时伴有 HIV 感染的,可能最为严重,如一组13例中死亡6例。

诊断

诊断 HME 须注意蜱接触史和原因不明性发热。HME 与 RMSF 相似,但皮疹较少见。较后期可能误作任何病因性脓毒症合并 MODS。

白细胞和血小板减少而肝酶增高,有助于确定病原。仔细检查血片和 CSF 涂片,可能发现典型桑葚体。对任何可疑病例都应及早开始治疗。生物学诊断须由培养证实,专业实验室是以犬细胞系 DH82 进行培养。但 PCR 法更为实用,确诊性 PCR 可用第二靶基因。现在多数病例都由血清学检查诊断,即抗体效价增长4倍以上,或出现血清转化。参照技术是 IFA。一次性效价25,亦可诊断。各种埃利希体和嗜噬细胞无形体间,抗体都有交叉反应。鉴别可作 Western 蛋白印迹。

治疗

治疗须用多西环素,像立克次体一样,查非埃利希体对β-内酰胺、氨基糖苷和大环内酯皆耐药,并对氯霉素和氟喹诺酮类耐药。体外试验只有利福平有效,但还只对数例妊娠病人作过试验。疗程一般2周。

人类粒细胞埃利希体病(HGE)(嗜噬细胞无形体)

流行病学

20世纪30年代从有蹄动物中鉴定到嗜噬细胞无形体是引起中性粒细胞减少,以后发生重复感染的病原体,此病见于美洲和欧洲(图355-3)。传播虫媒是肩突硬蜱(*Ixodes scapularis*)(美国东北),太平洋硬蜱(*I. pacificus*)(美国西北),篦子硬蜱(*I. ricinus*)(欧洲),全沟硬蜱(*I. persulcatus*)(亚洲),莱姆病媒体等,流行病学情况都相似。可因共同感染而发生两种病。时间分布与幼蜱活动平行,有春、秋两个高峰。蜱出生时并未感染埃利希体,而是在叮食有菌血症的小哺乳类动物时受染的。鹿是成虫蜱的主要宿主和贮主。在高度流行区,每10万居民中发生率可达50例。诊断时患者平均年龄很大,男多于女(3:1)。

临床表现

潜伏期一般7~10日,80%病例有蜱接触史。很多感染可能无症状或因太轻而未做诊断检查。起病

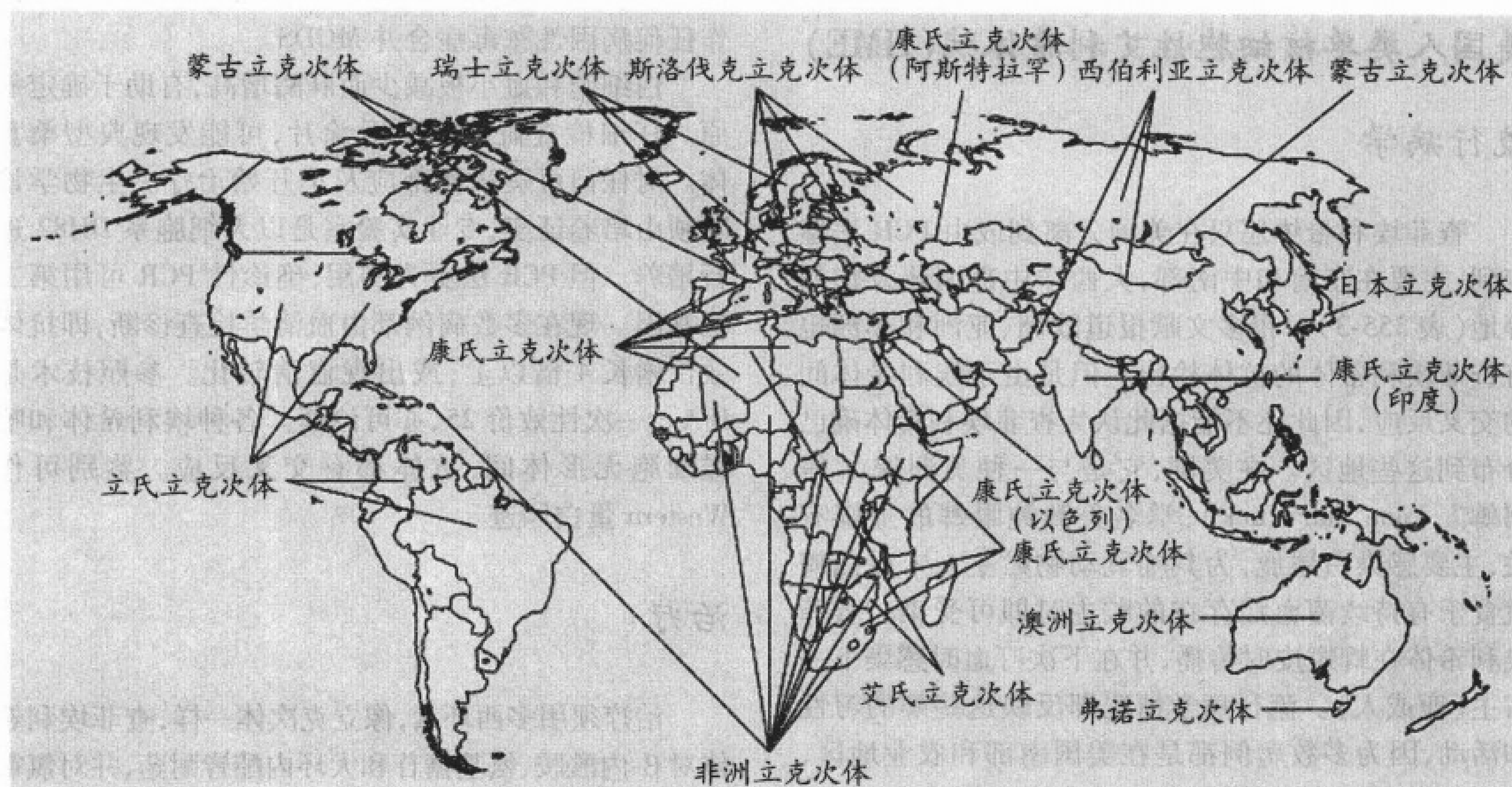


图 355-3 埃利希体病的地域分布。HGE = 人类粒细胞埃利希体病;HME = 人类单核细胞埃利希体病。

常甚急骤,而有发热、头痛、违和、肌痛等,可极剧烈。但有皮疹的不到 10%。脏器亦可受累,消化系统症状如恶心、呕吐、腹泻等。神经症候如意识错乱,脑膜炎,脑膜脑炎等。

即使未予特异治疗,多数病例的演化情况也很好,但有些可能发生脓毒性休克和 MODS。有内在基础病变的,死亡风险高。死亡大多是免疫抑制诱发的埃利希体病,患者可能发生侵袭性曲霉病,白色念珠菌病,隐球菌病,疱疹性食管炎等。

诊断和治疗

实验室检查可见血小板减少和白细胞(淋巴及中性粒细胞)减少。血清转氨酶增高亦常见。仔细检查血片,亦可由 PMN 细胞内桑葚体做出诊断。血培养须用适当细胞(HL-60),PCR 可用于 HME。多数病例都是由血清检查诊断的,如用 IFA,可与 HME 相当(见前文)。治疗也与 HME 相似,不过体外试验嗜噬细胞无形体对氟喹诺酮敏感,但尚未对病人做过测试。

尤氏埃利希体

1972 年美国报道的犬粒细胞埃利希体病,是尤氏埃利希体(未培养)引起的,它是由 16S 核糖体 RNA 基因扩增和测序鉴定的。虫媒是美洲钝眼蜱。与传播查菲埃利希体的虫媒相同。1999 年密苏里州报告的 60 例埃利希体病中,4 例是尤氏埃利希体所致,此后 CDC 还报道过另外 4 例。此病多发生在因同时合并 HIV 或接受免疫抑制药物而致免疫功能缺损的宿主(8 例中 7 例如此)。患者有蜱接触史,以发热、血小板减少、白细胞减少和脑膜炎等不同症状前来就诊。血涂片可能从 PMN 细胞中发现桑葚体。报道的病例病情演化情况均佳,多西环素治疗极为有效。患者有查菲埃利希体抗体,取血作 PCR 亦已证明实用。接触过美洲钝眼蜱的免疫缺损病人如疑为埃利希体病,应考虑做此诊断检查。

犬埃利希体病

犬单核细胞埃利希体病(canine monocytic ehrlichiosis)是 1930 年代在阿尔及利亚首先报道的。病原为犬埃利希体,由犬蜱(血红扇头蜱)传播。此蜱见于世界各地,流行于温带和热带地区。1996 年报道 1 例感染,患者为一委内瑞拉男子,无症状,其狗先已受染。

沃尔巴希体病

沃尔巴希体是节肢动物和线虫的内共生物

(endosymbionts)。原来知道丝虫有此菌,以后证明对人类可能有致病作用。这些细菌影响宿主的生育力。清除丝虫的沃尔巴希体,可使丝虫不育,制止微丝蚴的蔓延。这种作用已从盘尾丝虫病(oncocerciasis)的多西环素现场治疗中得到证明。多西环素作用于沃尔巴希体,进而影响其生育,但对丝虫本身并无功效,也使病人得到改善。2001年证明:治疗淋巴管丝虫病后的不良反应,可能是丝虫就歼后释出沃尔巴希体,即其脂多糖作用所致。有些学者认为先清除沃尔巴希体,再做抗蠕虫治疗,就能避免这些反应。

Q热

Q热是世界性兽源性疾病,病原是白氏科克斯体。名为Q热,是由于Derrick对1935年在澳大利亚昆士兰首先报道的本病令人惊异的一面提出的质疑(query)。人类感染病情轻重、临床表现和自然病程(即急性还是慢性)等都不尽相同。主要贮主是有蹄类和宠物。

细菌学和病理生理

白氏科克斯体是革兰阴性细菌,天然感染宿主的单核细胞,在酸性空泡内繁殖。菌株在遗传和抗原性上都为异质性,但未发现菌株与病理有何明显联系。白氏科克斯体后对其在体外产生的缺失性无毒力变型,亦称Ⅱ期改变。突变型显示的诊断性抗原很有用,因为它们在急性感染期间反应更为强烈。

免疫缺损宿主和有心瓣膜损害的病人,急性感染后白氏科克斯体后对其清除是不完全的,虽然抗体水平很高,但后者仍在继续繁殖,引起慢性感染。心内膜炎病人白介素-10(免疫抑制性细胞因子)水平增高,单核细胞不能控制白氏科克斯体生长。急性Q热时控制该病与肉芽肿形成有关。

流行病学

白氏科克斯体感染很多动物,包括哺乳类、鸟类和蜱。有蹄类和宠物(狗、猫)是最常见疫源。哺乳类动物通过气溶胶受染,能在粪、尿、乳液和娩出物中排放白氏科克斯体。人类一般是由气溶胶受染,其次是由乳制品。通过性行为、分娩和输血而发生的人际感染也有报道。科克斯体能在外界生存,随风向远处蔓延。过去几年中的重大流行事件,与山羊和绵羊有关。Q热有部分季节性,与接羔时间有关。目前的地域分布所知尚少。白氏科克斯体也被认为是潜在生物恐怖主义武器。男子患病较多,但与Q热的接触并不更多。中年人受累和住院的较多。

临床表现

经受白氏科克斯体污染后,60%病人血清转化,但无明显病变,38%出现自限性疾病,只有2%须做艰辛的诊断检查。初发感染后数月至数年,约0.2%~0.5%病人发生慢性感染,而与免疫缺损状态、心瓣膜损害或血管修复/动脉瘤等情况相关。

已被诊断的急性感染病人,表现症状不一(表355-4)。1000例病人中,以孤立性长期发热出现的为14%。发现肺炎的37%,也是17%病例的唯一症状。这个统计数可因研究地点而异,在已诊断病例中最高可达90%。有些病人伴有呼吸窘迫。60%病例有肝炎,40%为孤立性。一般是以发热和转氨酶中度增高诊断的。有些肝炎(主要是中年男子的肝炎)伴有炎症性症候和自体抗体,抗生素治疗可能有耐药性。如

表355-4

应立即做Q热血清学检查的情况

急性Q热(Ⅱ期抗原及IgG≥200,IgM≥50)	
接触有蹄类病人发热	接触宠物分娩的病人发热
原因不明性长期(>7日)发热	原因不明性非典型肺炎
肉芽肿性肝炎	发热及转氨酶增高(正常水平2~5倍)
发热和血小板减少	无菌性脑膜炎
脑膜脑炎	Guillain-Barré综合征
心肌炎	心包炎
结节性红斑	自发性流产
妊娠期间发热	
慢性Q热(Ⅰ期抗原IgG≥800,IgA≥100)	
血培养阴性心内膜炎	
心瓣膜病患者并有原因不明性	
发热	
体重减轻	
疲惫	
血沉加速	
转氨酶增高	
血小板减少	
人工瓣膜非同寻常地迅速破坏的病人	
动脉瘤或血管修复病人发热	
无菌性骨髓炎	
慢性心包炎	
多次自发性流产	

做肝活检,可发现肉芽肿,特征是有脂性空泡,外为纤维素样环,形同炸面圈。约1%病例有皮疹。患者可有特异性神经症候,如脑膜炎,脑炎,脑膜脑炎,末梢神经病等。约1% ~2%病例有心血管症候如心包炎或更少见的心肌炎等。

除特定宿主外,即使不予治疗,病情演化亦佳。孕妇患Q热,无论有无症状,妊娠都会受到影响。妊娠初3月感染的,一般自行流产。较后受染的,可能发生胎儿死亡,或致早产,也可能转归正常。妊娠期间感染的病人,半数发生子宫慢性感染,以后可能发生多次自发流产。有心脏瓣膜损害或血管损害的病人,30% ~50%将于2年内发生慢性心内膜炎。这种演变,不是常规治疗所能防止的。

Q热心内膜炎病人的慢性感染可有低烧,瓣膜功能进行性破坏,心衰也不断加重。发热为间歇性,超声心动检查常无赘生物发现。因此往往未想到心内膜炎。如未被诊断,病情将不断恶化,可能发生栓塞(主要在脑),伴有肾功能障碍和肝脾大。还可能发现杵状指(趾)。对瓣膜病患者来说,主要诊断线索是原因不明性发病(原因不明性疲惫,消瘦,发热),生物症候异常(白细胞减少,血沉加速,血小板减少,肝酶增高),或人工瓣膜迅速破坏。此外还有一些慢性骨髓炎、肝炎以及动脉瘤和血管修复物感染等报告。

生物学方面可能出现白细胞减少,血小板减少,肝酶增高亦常见。循环中还可能检出与抗磷脂有关的抗凝物和抗平滑肌抗体。心内膜炎期间,常能发现抗核抗体、微观血尿、类风湿因子等。

诊断

诊断主要根据血清学检查,很多情况都须做此检查(表355-4)。主要诊断技术是通过培养和以PCR或组织化学法由瓣膜、肝或血样直接检出,但最好的方法仍是IFA血清学试验。两种抗原(Ⅰ期和Ⅱ期抗原)都能测试。发现血清转化,或以Ⅱ期抗原测得增长4倍,即可诊断急性Q热。一次性测得的Ⅱ期IgG抗体≥200,IgM≥50,也能诊断。慢性Q热时抗体效价更高,Ⅰ期和Ⅱ期抗体皆有。Ⅰ期IgG效价≥800或1600,或IgA≥100,皆可诊断慢性Q热。血清学检查可用于急性Q热和基础病变的随访,已治慢性Q热病人亦可以此随访。

治疗

急性Q热期间,治疗简易。多西环素是最有效的抗生素,应治疗2周。有些肝炎病人由于免疫反应剧烈,治疗效鲜。但短程糖皮质素治疗即可迅速改善。孕妇在整个妊娠期间服用增效复方磺胺(cotrimoxazole),已证明能防止不利转归的发生。心内膜炎则须选用杀菌性抗生素治疗。体外试验表明:白氏科克斯体匿居空泡内pH低,有损于抗生素疗效。羟氯喹(hydroxychloroquine)能使空泡pH提高,从而恢复多西环素的杀菌作用。心内膜炎病人推荐多西环素(每日200 mg)和羟氯喹(每日600 mg,以后调整至达血浆浓度1 mg/mL)联合治疗。治疗须持续18 ~36个月,视血清学检查结果而定。此疗法的主要问题是光敏性,患者须防日照。另一备择法是多西环素加氧氟沙星(ofloxacin),持续3年以上。预防须赖兽医对动物的控制。澳洲现在已有一种疫苗可用。

推荐阅读

Cross HF, Haarvrink M, Egerton G, et al. Severe reactions to filarial chemotherapy and release of Wolbachia endosymbionts into blood. Lancet, 2001, 358: 1873 - 1875.

丝虫病化疗时沃尔巴希体内共生物释放入血所致严重反应。这是沃尔巴希体作为人类病原体的第一篇报道。

Masters EJ, Olson GS, Weiner SJ, et al. Rocky Mountain soptted fever: A clinician's dilemma. Arch Intern Med, 2003, 163: 769 - 774.

本文强调:只要疑为落矶山斑疹热,即使未见淤点性皮疹,亦无已知蜱叮咬史,也须给予多西环素治疗。

Maurin M, Bakken JS, Dumler JS. Antibiotic susceptibilities of Anaplasma (Ehrlichia) phagocytophilum strains from various geographic areas in the United States. Antimicrob Agents Chemother, 2003, 47: 413 - 415.

美国不同地区嗜噬细胞无形体(埃利希体属)抗生素药敏测试表明对多西环素、利福平和左氧氟沙星皆敏感。

Parola P, Raoult D. Ticks and tickborne bacterial diseases in humans: An emerging infectious threat. Clin Indect Dis, 2001, 32: 897 - 928.

复习蜱在人类传染病中的贮存宿主和虫媒作用。

Sampere M, Font B, Font J, ET AL. Q fever in adults: Review of 66 clinical cases. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2003, 22: 108 - 110.

临床成人 Q 热 66 例分析,约 50% 以肺炎就诊,治疗都获成功。

Trea dwell TA, Holman RC, Clarke MJ, et al. Rocky Mountain spotted fever in the United States, 1993 - 1996. Am J Trop Med Hyg, 2000, 63: 21 - 26.

美国 1993—1996 年间落基山斑疹热评述。

(王贵才 译;宁敏磊,闫蓉 校)

第 356 章
兽源性传染病

Stuart Levin
Jeffrey Nelson

兽源性传染病(zoonoses)的最简捷含义是人类由动物获致的疾病。人类大约有 200 种不同病原体引起的疾病,符合兽源性传染病的定义,很多都是非常罕见的。狗是人类最好的朋友,美国有狗约 5000 万只以上,现知狗参与传播的病原体超过 50 种,每年发生的狗咬伤百万次以上。美国有猫 3000 万只,传播的传染病 40 种以上。美国传播病原体的节肢动物几乎都是蜱和蚊,蜱更常见,节肢动物传播的传染病,美国最常见的是莱姆病(Lyme disease)。蚊叮咬传播西尼罗河病毒(West Nile virus)所致中枢神经系统疾病,是人们面临的新威胁。

直接接触动物,户外活动,接触和吸入传染性颗粒,昆虫叮咬,接触已被感染的人血制品,接触和饮用被动物污染的水及未充分制作的肉、蛋、奶制品、鱼和贝壳等,都能使发生兽源性疾病的风险增加。贝类是海洋污物的滤器,至少能把网罗的 25 种传染性或中毒性疾病传播给人类。蜱类叮食时传播 1 种以上病原体的情况也不少见。此外,农民、宠物饲养者、猎人、实验室科研人员、洞穴探险者等,发生兽源性传染病的风险也大于一般群体。通过这些途径向人类传播的病原体,几乎包括所有类别微生物:病毒、细菌、真菌、寄生虫等。免疫功能障碍宿主如脾切除者、接受移植者、获得性免疫缺陷综合征(AIDS)患者以及孕妇和胎儿等,接触这些不同的传染性病原体时,更易发生临床病变。由于异种移植(xenotransplantation)兴趣的增加、全球气候转暖、人类向过去探索不够或从未探索过的区间进入以及生物恐怖主义和战争威胁的增加,新传染病的出现似乎也是难以避免的。为减少脆弱宿主感染而提出的预防措施包括宠物常规护理和免疫、宠物阉割(neutering)、小心处理宠物的废弃污物、不吃未制熟食品(肉、鱼、蛋)等。

全球气候变暖和人类进入从未到达的地域,既增加与已知传染病的接触机会,也使新病原体更易出现。尽管发生兽源性疾病的风险有所增加,但在旅游者中作为发热的病因,前者仍比一般胃肠和肺病原体所致发热少得多。

有些与环境及旅游有关而与动物无关的疾病,可能与兽源性传染病混淆。像由嗜肺军团菌、恶性疟原虫、溶组织阿米巴、蓝氏贾第虫、类鼻疽假单胞菌(*Pseudomonas pseudomallei*)、紫色色杆菌(*Chromobacterium violaceum*)、嗜水气单胞菌(*Aeromonas hydrophila*)、蜃楼弗郎西丝菌(*Francisella philomiragia*)和气传真菌如皮炎芽生菌(*Blastomyces dermatides*)、粗球孢子菌(*Coccidioides immitis*)、荚膜组织胞浆菌(*Histoplasma capsulatum*)等所致临床病变,绝大多数都是与外界接触引起的,很少与动物宿主有关。但申氏孢子丝菌病(*Sporotrichosis schenckii*)例外,一般认为是植被破坏而由环境获得的病原体。这种真菌与兽源性传播有关的情况是:从猫的皮肤溃疡向主人和动物管理者传播。洞穴探险者(探洞者)被蝙蝠粪污染可致组织胞浆菌病。有些由动物和昆虫获致的疾病如蜱咬性麻痹(tick paralysis)、鱼毒素病(fish toxin illness)等,并不是兽源性疾病。

遗憾的是有些描述性病名可能会对医生产生误导,影响正确的诊断考虑。如蜱传播的落基山斑疹热,实际上美国东南部比落基山区更常见,甚至纽约市中部亦有此症发生。素食主义者和一些绝对不吃猪肉的人,曾有过严重猪肉绦虫(*Taenia solium*)感染,是由于食物意外遭致人类感染者的粪便污染所致。又如人类流感 A 一般不认为是兽源性传染病,但在一些特定地域如中国华南,由于鸭、猪和人同住且密度极高,猪、禽和人流感病毒可能发生种间传播。3 种流感病毒经猪孵育,抗原重配(reassortment),再以高毒力"新"流感株向人传播,导致流感的亿万人大流

表 356-1

呼吸道兽源性传染病

疾病*	微生物†	临床症候及诊断方法①	贮存宿主和传媒
鹦鹉热‡	鹦鹉热衣原体	肺炎(常甚重);血清学	鹦鹉、鸭、火鸡所产气溶胶
Q热	贝氏考克斯体	肺炎、肝炎、心肌炎;血清学	(绵羊、山羊和猫污染土壤的)空气传播,产妇尤甚
土拉菌病	土拉热弗郎西丝菌	皮肤溃疡和局部淋巴结;肺炎及肺门淋巴结;胸膜	接触兔(冬季)及蜱叮咬
鼠疫	鼠疫耶尔森菌	腹股沟淋巴结,腺鼠疫(10%病例发生基底肺炎),肺门淋巴结增大;血清学;淋巴结穿刺革兰染色	草原狗、石松鼠、大鼠和猫蚤
汉滩病毒综合征	汉滩病毒	上呼吸道→下呼吸道→成人呼吸窘迫综合征→死亡;血清学	鹿、小鼠污物:尿、便、涎液
红球菌肺炎	马红球菌	肺炎,常有空洞形成,见于艾滋病及其他免疫抑制病人;痰培养	马粪肥,土壤
精氨酸支原体肺炎	精氨酸支原体	肺炎,脓毒性中性粒细胞减少	绵羊、山羊特殊培养
口蹄疫	口疮病毒	非特异性上呼吸道感染,口腔疱疹;血清学	偶蹄类哺乳动物
支气管败血性波德特菌		肺炎、支气管炎、百日咳	狗
组织胞浆菌病	荚膜组织胞浆菌	肺炎或原因不明性发热	蝙蝠
炭疽	炭疽杆菌	纵隔增宽,无肺炎	草食动物

*各种疾病的更详情况参见本书有关篇章。

†由于有些微生物生性极脆弱,诊断技术发展又快,有些检查还会对实验人员带来风险,因此我们建议如果病人须做此检查鉴别诊断,应向临床微生物学家咨询。

‡见于1000种以上动物。

①诊断方法以楷体排印。 ——译者

表 356-2

中枢神经系统感染与兽源性传染病

疾病*	微生物	临床症候及诊断方法①	贮存宿主
李斯特菌病	产单核细胞李斯特菌	妊妇和新生儿化脓性脑膜炎;免疫抑制;培养	奶酪及其他奶制品未经巴氏灭菌;牛;山羊
钩端螺旋体病	问号钩旋体	无菌性脑膜炎,肝肾综合征;血清学,培养	无症状狗、牛及水源性(常见)
疱疹B脑炎	猿猴疱疹	弥漫性、进行性脑炎;培养	猕猴咬伤或搔抓
莱姆病	伯氏疏螺旋体	淋巴细胞性脑膜炎,运动感觉神经病,面瘫;血清学	贮主缘于蜱叮,小鼠
淋巴细胞性脉络丛脑膜炎	淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒	淋巴细胞性脑膜炎,偶有肺炎;血清学	吸入小鼠分泌物、尿、粪、涎液
美国蚊传脑炎	东部/西部马脑炎,加州圣路易脑炎	弥漫性脑炎;病情最轻:加州脑炎;病情最重:东部马脑炎;血清学	蚊传,来自马及鸟类
狂犬病脑炎	狂犬病毒	几皆致死;脑炎	狗、臭鼬、蝙蝠、浣熊、狐咬伤
弓形虫病	鼠弓形虫	CNS,多发性脑肿块,艾滋病患者;CNS扫描,血清学,活检	猫粪,吃未熟制牛羊肉
脑囊尾蚴病	猪肉绦虫	癫痫;CNS囊肿,嗜酸粒细胞性脑膜炎,脑积水;扫描,血清学	粪→口;食物污染(绦虫卵)
新变种:Creutzfeldt-Jacob病	朊病毒(蛋白性感染性颗粒)	痴呆,共济失调,肌阵挛	以污染羊尸碎肉喂养的牛(牛肉为人食用)

*各种疾病的更详情况参见本书有关篇章。

CNS=中枢神经系统。

①诊断方法以楷体排印。 ——译者

表 356-3

皮肤与兽源性传染病

疾病*	微生物†	临床症候及诊断方法①	贮存宿主和传媒
埃利希体病	查非埃利希体(单核细胞性)	中心分布的斑疹(1/3 病例),见于美国中南部;*培养,血清学*	蜱叮咬
钩端螺旋体病	问号钩旋体	中心性斑疹(20% 病例),偶见黏膜疹;*血清学,培养*	尿污染水,狗,牛
莱姆病	伯氏疏螺旋体	初期损害为慢性游走性红斑;40% 为多发性损害;*血清学/培养*	鼠贮主-蜱叮咬
落基山斑疹热	立氏立克次体	斑丘疹、出血性皮疹至坏疽性损害,肢端或外周分布;*血清学/皮肤活检*	蜱叮咬
地方性斑疹伤寒	普氏立克次体	斑疹(可为出血性),中心性分布;*血清学*	鼯鼠蚤或污染
疥疮	疥螨	躯体瘙痒性斑疹;*皮肤隧道*	狗(亲密接触)。1/3 无症状狗有疥螨侵染
蚤叮皮炎	人蚤	瘙痒,丘疹,荨麻疹性疱疹;*宠物或环境中有蚤*	狗蚤
猫抓病	巴尔通体	杆菌性血管瘤病,紫癜样肝病,颈淋巴结病,亚急性细菌性心内膜炎和原因不明性发热;*培养,血清学,活检(银染)*	猫抓或咬
土拉热	土拉热弗郎西斯菌	溃疡和淋巴结	接触兔和蜱叮咬
"斑疹热"立克次体病	康氏立克次体,非洲立克次体	皮肤黑斑(焦痂)	蜱

* 各种疾病的更详情况参见本书有关篇章。

† 由于有些微生物生性极脆弱,诊断技术发展又快,有些检查还会对实验人员带来风险,因此我们建议如果病人须做此检查鉴别诊断,应向临床微生物学家咨询。

①诊断方法以楷体排印。 ——译者

行,患者数量之多,超过过去任何一次天花和鼠疫的流行。与此相似,1 型人类免疫缺陷病毒(HIV-1)(AIDS)最初几乎肯定是作为兽源性疾病,以猿类免疫缺陷病毒而由黑猩猩和非洲长尾猴(mangabey)等灵长类动物传播给人的。像流感一样,以后 6000 万 HIV 病例的感染就无需动物贮主了。

麻风是《圣经》有过记载的声名狼藉的人际传染病,至少在包括犰狳(armadillo)在内的 3 种动物中有地方性流行。但美国人中的麻风传播,很少与犰狳有关。

兽源性传染病虽多,面对具体病人,医生只需考虑一些有关病史细节,即可作出正确的鉴别诊断:

1. 了解与动物或动物制品的直接接触,动物咬伤,与节肢动物接触,进食情况等,通常即能提示正确病原。
2. 注意病人旅游史,因为很多兽源性传染病都有特定的地域。
3. 职业和涉足高危文体活动情况。
4. 病人的临床表现(病程经过和脏器受累情况)常能同时提示最可能的病因和诊断。表 356-1 至表 356-5 就是根据有关"症候"进行探索的途径。还有些兽源性病原体,也是关节炎、黄疸、腹泻、脓毒症和休克、肾衰竭、原因不明性发热、心内膜炎等鉴别诊断时需要考虑的。

表 356-4

高度致死性兽源性传染病

疾病*	死亡率(%)
Creutzfeldt-Jacob 病(新变种)	100
狂犬病	100
炭疽吸入	80~90
猿猴疱疹†	50~75
埃博拉病毒	70
东部马脑炎	50~70
汉滩病毒肺综合征(美国‡)	60
黄热病§	20~50
拉沙热§	15~25
鼠疫†	50~80
落基山斑疹热†	20~60
东非昏睡病†	20~30
炭疽†—皮肤	20
土拉菌病—肺†	30~60
土拉菌病—皮肤	2~10
内脏利什曼病†	5~25
虱传回归热†	5~40

* 各种疾病的更详情况参见本书有关篇章。

† 未治死亡率。

‡ 住院病人死亡率。

§ 如有黄疸。

表 356-5

新鉴定的兽源性传染病

疾病*	病原体	临床症候	传媒
单核细胞埃利希体病	查非埃利希体	发热,肌痛,白细胞减少	蜱叮咬
粒细胞埃利希体病	人粒细胞埃利希体(HGE)	发热,肌痛,白细胞减少	蜱叮咬
猫抓病	巴尔通体	颈淋巴结肿大(正常宿主)及肝血管瘤病(艾滋病者)	猫抓或咬
出血性腹泻	肠出血性大肠杆菌 O157-H7(其他种)	直肠出血,腹泻,溶血尿毒综合征	污染和未熟制肉类
汉滩病毒肺综合征(HPV)	汉滩病毒(辛农布雷[①])	成人呼吸窘迫综合征	啮齿动物污染
隐孢子虫腹泻	细小隐孢子虫(?)	腹泻	水污染
痢疾	空肠弯曲菌	痢疾,Reiter 综合征,Guillain-Barr 综合征	鸡污染
化脓性皮肤溃疡	犬咬嗜二氧化碳噬纤维菌	脓毒病,皮肤感染	狗咬

* 各种疾病的更详情况参见本书有关篇章。

①Sin Nombre,地名;在古巴(北纬 22.4,西经 82.51);辛农布雷山,在阿根廷(南纬 50.43,西经 72.19);辛农布雷岛,在厄瓜多尔(南纬 0.40,西经 90.36)。　——译者

推荐阅读

Craven RB, Roehrig J T. West Nile virus. JAMA, 2001, 286:651 - 653.

有关美国西尼罗河病毒的第 1 份全面评述。

Inglesby TV, Dennis DT, Henderson DA, et al. Plague as a biological weapon: Medical and publish health management. Working Group on Civilian Biodefense. JAMA, 2000, 283:2281 - 2290.

本文强调气溶胶化鼠疫杆菌可能作为生物武器及其治疗和预防对策。

O'Brien D, Tobin S, Brown GV, Torresi J. Fever in returned travelers: Review of hospital admission for a 3-year period. Clin Infect Dis, 2001, 33:603 - 609.

旅游者回国发热的主要病因是疟疾,呼吸道感染,胃肠炎,登革热等。

Rosen T, Jablon J. Infectious threats from exotic pets: Dermatological implications. Dermatol Clin, 2003, 21:229 - 236.

外来宠物的传染病风险。

Weber DJ, Rutala WA. Risks and prevention of nosocomial transmission of rare zoonotic diseases. Clin Infect Dis, 2001, 32:446 - 456.

罕见兽源性疾病院内传播风险和预防。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,李幼如,闫蓉 校)



第 357 章

病毒性疾病绪论

Richard J. Whitley

病毒性疾病(viral diseases)受到广泛重视,已成为分子生物学家、遗传学家、药学家、微生物学家、疫苗学家、免疫学家、公卫医师、流行病学家和临床医师(包括儿科和成人)等共同关注的领域。这可从几个方面得到证明:人类免疫缺陷病毒(HIV)和丙型肝炎的抗病毒疗法,流感疫苗开发,以及应用聚合酶链反应(PCR)的病毒诊断技术等,都已取得重大进步。虽然如此,与慢性病毒感染特别是 HIV 和慢性乙肝及丙肝病毒感染有关的发病率与死亡率,仍在不断发生。由尼巴病毒(Nipah virus)和西半球几种沙粒病毒(arenaviruses)等新病毒所致疾病也已引起流行。埃博拉(Ebola)病毒病已在非洲回潮,并成为重要死亡病因。但是病毒病的流行病学情况也在发生改变,这从西尼罗河病毒(West Nile virus)的越洋蔓延也可看出。器官移植正在增多,异种移植(xenotransplantation)也已崭露头角,二者都与病毒感染有关,有些是可以预期的,有些还无法预期。最后,病毒特别是天花病毒成为生物恐怖主义分子武器的可能,也是不容忽视的。

为了更好地了解病毒与疾病的关系,有一份分类表可做参照。历史上分类是反映当时生物学的一般性描述特征,因此是按宿主(如植物,昆虫,鼠,鸟等)、致病靶器官(如呼吸性、肝炎、肠道等)和传媒(如虫媒病毒)分类的。这样分类常有重合,也不尽可靠。现在分子生物学的发展,已能从基因组和生物物理结构进行分类,而这是可能具有定量和进化意义的。本章所附人类病毒分类表,来自病毒分类学国际委员会第 7 次综合报告。

表357-1是已知能感染人类的病毒。其中很多

表 357-1

人类病毒分类

科	亚种/属	种型/举例	形态学	包膜
DNA 病毒				
双链 DNA 病毒				
痘病毒科	脊椎动物痘病毒亚科		砖形或卵形	+
	正痘病毒属	疫苗病毒		
	副痘病毒属	奥夫病病毒		
	软体动物痘病毒属	接触性软疣病毒		
	亚塔痘病毒属	亚巴猴肿瘤病毒		
疱疹病毒科				
	α-疱疹病毒属			
	单纯疱疹病毒	人疱疹病毒(HSV)1,2 型		
		猕猴疱疹病毒 1 型(疱疹病毒 B)		
		人疱疹病毒 3 型(VZV)		
	β-疱疹病毒属			
	巨细胞病毒	人疱疹病毒 5 型(CMV)		
	玫瑰疹病毒	人疱疹病毒 6,7 型		
	γ-疱疹病毒属			
	淋巴潜伏病毒属	人疱疹病毒 4 型(EBV)		
	松鼠猴疱疹病毒	人疱疹病毒 8 型(KSHV)		

表 357-1

人类病毒分类(续)

科	亚种/属	种型/举例	形态学	包膜
腺病毒科	乳腺腺病毒	人腺病毒	二十面体	-
多瘤病毒科	多瘤病毒	JC 病毒	二十面体	-
乳头瘤病毒科	乳头瘤病毒	人乳头状瘤病毒	二十面体	-
单纯 DNA 病毒				
微小病毒科			二十面体	-
	微小病毒			
	红病毒属	B19 病毒		
	依赖病毒属	腺相关病毒 2*		
环状病毒科(拟议)				
DNA 及 RNA 反转录病毒				
嗜肝 DNA 病毒科	正嗜肝 DNA 病毒	乙型肝炎病毒	二十面体	+
逆转录病毒科			球形	
	δ-逆转录病毒	HTLV-1,2 型		
	慢病毒属	人类免疫缺陷病毒 1,2 型		
	泡沫病毒亚科	泡沫病毒*		
RNA 病毒				
双链 RNA 病毒				
呼肠病毒科			二十面体	
	正呼肠病毒亚科	正呼肠病毒 3 型*		
	环状病毒属	凯梅罗氏病毒		
	轮状病毒属	人轮状病毒		
	呼肠孤病毒属	科罗拉多蜱热病毒		
负链单链 RNA 病毒				
副黏病毒科			球形	+
	副黏病毒亚科			
	呼吸道病毒属	人副流感病毒		
	麻疹病毒属	麻疹病毒		
	风疹病毒属	腮腺炎病毒		
	兽源性副黏病毒	尼巴病毒		
	肺炎病毒亚科			
	肺炎病毒属	人呼吸道合胞病毒		
弹状病毒科			杆状	
	水泡病毒属	水泡性口炎病毒		
	莱萨病毒属	狂犬病病毒		
丝状病毒科	丝状病毒属	埃博拉病毒	杆状	+
正黏病毒科			球形	+
	流感病毒 A 属	流感 A 病毒		
	流感病毒 B 属	流感 B 病毒		
	流感病毒 C 属	流感 C 病毒		
布尼亚病毒科			无定形	?
	布尼亚病毒属	布尼亚病毒,拉克罗斯病毒		
	汉滩病毒属	汉滩病毒,农布雷病毒		
	内罗毕病毒属	刚果-克里米亚出血热病毒		
	白蛉热病毒属	裂谷热病毒		
沙粒病毒科	淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒属	沙粒病毒	球形	
正链单链 RNA 病毒				
微小 RNA 病毒科			二十面体	-
	肠道病毒属	脊髓灰质炎病毒		
	鼻病毒属	人鼻病毒		

表 357-1

人类病毒分类(续)

科	亚种/属	种型/举例	形态学	包膜
	肝病毒属	甲型肝炎病毒		
杯状病毒科	杯状病毒属		二十面体	-
		诺瓦克病毒		
		戊型肝炎病毒		
星形病毒科	星形病毒属	人星形病毒 1 型	二十面体	-
冠状病毒科	冠状病毒属	人冠状病毒	多形体	+
黄病毒科			球形	+
	黄病毒属	黄热病病毒		
	黄病毒属	丙型肝炎病毒		
披膜病毒科			球形	+
	甲型病毒属	西部马脑炎病毒		
	风疹病毒属	风疹病毒		
亚病毒体:卫星病毒,类病毒,海绵状脑病病原体				
卫星病毒(单链 RNA)	丁型病毒	丁型肝炎病毒	球形	+
朊蛋白体		Creutzfeldt-Jacob 病原体	?	-

* 人病毒,但尚未发现所致人类疾病。

CMV = 巨细胞病毒;EBV = Epstein-Barr 病毒;HTLV = 人 T 淋巴细胞病毒;KSHV = Kaposi 肉瘤疱疹病毒;TTV = 输血传播病毒;VZV = 水痘 - 带状疱疹病毒。

由 von Regenmortel MHV, Fauquet CM, Bishop DHL, et al(eds). Virus Taxonomy: Classification and Nomenclature of Viruses: Seventh Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Academic Press, 2000.

主要是动物病毒,偶尔也会感染到人,如疱疹病毒 B,狂犬病病毒,沙粒病毒,丝状病毒科(*Filoviridae*),布尼亚病毒科(*Bunyaviridae*),节肢动物传播的病毒等。病毒的种内传播情况也有了越来越多的了解。它们在 A 型流感病毒抗原转移上的作用虽已充分明确,但种内传播在辛农布雷病毒(Sin Nombre virus)和尼巴病毒所致"新兴"疾病中的作用,也已引起人们的广泛关注。

以下各章,将介绍目前对这些病毒感染的认识,重点讨论自然病史、流行病学、诊断和治疗。

(王贵才 译;宁敏磊,闫蓉 校)



第358章
抗病毒治疗(非艾滋病)

Richard J. Whitley

病毒病化学治疗的进步步伐正在加快。但是除人类免疫缺陷病毒(HIV)感染外,临床价值已被证实的抗病毒药还屈指可数,用药适应证也很有限。

疱疹病毒感染的抗病毒治疗

阿昔洛韦

作用机制

阿昔洛韦(无环鸟苷)(acyclovir)是鸟苷(guanosine)的无环同类物,病毒特异性胸苷激酶使阿昔洛韦磷酸化为其一磷酸衍生物,而在未受染细胞中不会达到明显程度。此后阿昔洛韦再由细胞酶进一步磷酸化为其三磷酸衍生物。阿昔洛韦三磷酸与病毒DNA聚合酶结合,起DNA链终止剂(chain terminator)作用。由于病毒感染细胞对阿昔洛韦为选择性摄取,故受染细胞中阿昔洛韦三磷酸浓度,比未受染细胞高出40~100倍以上。不仅如此,病毒DNA聚合酶对阿昔洛韦三磷酸的亲和性,也比细胞DNA聚合酶高出10~30倍。受染细胞中浓度高,加上病毒聚合酶的亲和性,使得阿昔洛韦对正常宿主细胞毒性极微。Epstein-Barr病毒(EBV)和巨细胞病毒(CMV)皆无病毒特异性胸苷激酶,但阿昔洛韦对这些病毒的作用也微不足道。

获准应用

阿昔洛韦现有软膏、胶囊和静脉注射剂可供选用。阿昔洛韦局部应用于免疫功能障碍和免疫功能正常宿主的原发性生殖器疱疹,以及免疫障碍宿主不危及生命的皮肤黏膜单纯疱疹病毒(HSV)有限感染的治疗,虽已获准,但局部应用的作用,比其他途径用药为差,疗效令人失望。

一切病人的初发或原发生殖器疱疹,大多皆可以阿昔洛韦口服治疗,正常宿主生殖器疱疹复发频仍(每年复发6次以上),亦可以此做抑制治疗。它能使妊娠晚期和分娩时的病毒排放减少。免疫功能障碍病人如有HSV感染史(如唇疱疹或生殖器疱疹),可以阿昔洛韦口服,以资预防和治疗。阿昔洛韦大剂量口服(800 mg每日5次)治疗局限性带状疱疹,亦已获准应用。

阿昔洛韦静脉注射,适用于免疫功能正常病人的严重初发生殖器疱疹,免疫功能障碍病人的某些初发和复发性皮肤黏膜感染,以及单纯疱疹脑炎(HSE)的治疗。阿昔洛韦静脉注射,已获准用于免疫功能障碍宿主水痘-带状疱疹病毒(VZV)感染的治疗。

毒性

阿昔洛韦极为安全,病人耐受亦佳。主要不良效应是对肾功能的影响。大剂量突击性注射,可在肾小管中形成结晶,进而发生急性肾小管坏死,也可能只是使血清肌酐的可逆性增高。脱水、已有肾功能障碍和阿昔洛韦剂量较大,都是诱发肾中毒的危险因素。故肾功能障碍者,剂量须做调整(表358-1)。此外,还有少量简短报告,提出阿昔洛韦静脉注射后,可能发生中枢神经系统(CNS)毒性。但本品口服,即使用量甚大(800 mg每日5次)亦未发现肾毒作用。

由于阿昔洛韦是核苷同类物,可以掺入病毒也可掺入到宿主细胞DNA中,因此对其致癌、致畸和诱变的可能性,进行了大量研究。尚无明显证据表明阿昔洛韦对人类有致癌作用,动物研究证明:临床所用阿昔洛韦剂量,没有明显致畸性。体外试验显示阿昔洛韦不是明显诱变剂,但对染色体似能起到类似咖啡因的作用。由于妊娠期间需用阿昔洛韦的指征可能很

表 358-1

肾功能障碍病人阿昔洛韦静脉注射剂量的调整

肌酐清除 [mL/(min · 1.73M²)]	标准剂量的百分比	用药间隔时间(h)
>50	100	8
25~50	100	12
10~25	100	24
0~10*	50	24

* 血液透析后用药。

多,妊娠首3月接触本品的可能性也不容忽视,因此明确用药风险极为重要。但是妊娠期间应用阿昔洛韦是否安全,尚未根本解决。阿昔洛韦能通过胎盘,在羊水中浓缩,因此对胎儿的肾脏毒性也是令人关注的。

阿昔洛韦耐药性

阿昔洛韦耐药性是由于HSV两个基因中的一个发生突变引起的,即确定病毒胸苷激酶(TK)或DNA聚合酶的基因突变。临床分离到的阿昔洛韦耐药株,几皆缺TK。到目前为止,这样的耐药性仍很少,所有这些突变体神经毒力皆已减低,不能立即确定其潜伏期。但对阿昔洛韦耐药的HSV突变株,在免疫功能缺陷病人中报告较多,正常宿主也有1例。这些突变体病毒皆无TK,对阿糖腺苷(vidarabine)和膦甲酸(foscarnet)等无需病毒TK激活的药物仍然敏感。有些分离株仍有充分神经毒力,故能在鼠类模型中确定其潜伏期。免疫障碍病人在增多(由于人类免疫缺陷病毒〈HIV〉感染和治疗性免疫抑制),他们中间发生疱疹感染的人数也会增多,病情也更严重,因此预计阿昔洛韦耐药性问题也会更为普遍。

法昔洛韦

作用机制

法昔洛韦(valaciclovir)是阿昔洛韦的L-缬氨酰酯,口服后在消化道和肝中经酶作用分解,该酶已鉴定为法昔洛韦水解酶。终末产物为阿昔洛韦和天然氨基酸L-缬氨酸(L-valine)。阿昔洛韦的作用机制和处置前已述及。

获准应用

法昔洛韦已获准用于生殖器HSV感染初发、复发和抑制疗法。比较研究表明本品疗效与阿昔洛韦相当,但用药次数常可减至每日1次(表358-2)。

法昔洛韦还已获准用于免疫功能正常宿主带状疱疹的治疗(表358-2)。法昔洛韦与阿昔洛韦治疗的直接临床对比试验表明:法昔洛韦可使带状疱疹的疼痛消失明显加快,故较阿昔洛韦更为可取。每日只需服药3次,也比阿昔洛韦为优。

毒性反应

法昔洛韦因为是代谢为阿昔洛韦,故一般亦耐受良好。但长期大剂量应用本品的HIV感染者,有发生血栓形成性血小板减少性紫癜综合征(thrombotic thrombocytopenic purpuric syndrome)的报道。但深入分析,发现同时应用的其他药物与此征有关的可能性更大。

移植病人应用法昔洛韦抑制CMV感染再活化问题亦在研究中。

赍昔洛韦、方昔洛韦

作用机制

赍昔洛韦(penciclovir)是另一种核苷同类物,特点是碱基鸟嘌呤(guanine)正常,但糖的部分在结构上做了修饰。整个结构显然与阿昔洛韦相似,只是无环糖部分无氧原子,但在相当于正常核苷鸟嘌呤的3′ OH基处,有一OH基。像阿昔洛韦一样,赍昔洛韦也是通过单纯疱疹病毒或水痘-带状疱疹病毒胸苷激酶,转化为其一磷酸盐。赍昔洛韦三磷酸抑制病毒DNA聚合酶,但它不是DNA链终止剂,因为赍昔洛韦残基有可能掺入病毒DNA,而使DNA更为延长。赍昔洛韦初期转化为其一磷酸盐,比阿昔洛韦磷酸化效率更高,但是在受染细胞内形成的赍昔洛韦三磷酸,对HSV和VZV DNA聚合酶的抑制作用,比阿昔洛韦三磷酸为差。

赍昔洛韦的三磷酸盐在细胞内的半衰期,比阿昔洛韦三磷酸明显要长。现在还不了解这项特点的充分含义。赍昔洛韦的口服生物利用率不佳(<5%)。

方昔洛韦(fanciclovic)是赍昔洛韦的二乙酰酯,口服后经两步修饰为赍昔洛韦,再由赍昔洛韦发挥作用(见前文)。

表 358-2

现有抗病毒药的适应证

适应证	抗病毒药	用药途径	剂量	说明
呼吸道合胞病毒感染(婴儿)	利巴韦林	气溶胶	无菌水稀释至20 mg/mL,以气溶胶方式给药,每日12~18小时,共3~7日	只用于高危婴儿
免疫缺陷宿主危及生命或视力的巨细胞病毒(CMV)感染	更昔洛韦	静注	5.0 mg/kg q12 共14~21日	艾滋病者建议维持量为5.0 mg/(kg·d);常见白细胞减少。骨髓移植病人的CMV肺炎,可佐以CMV免疫球蛋白
	法更昔洛韦		900 mg bid 共21日继以900 mg 每日1次	
	膦甲酸	静注	60 mg/kg q8h 或90 mg/kg q12h 共14~21日继以90~120 mg/kg q2wk	
	西多福韦	静注	5 mg 每周1次×3 继以5 mg/kg q2wk	诱导疗法
		静注	5 mg 2周1次	维持疗法
尖锐湿疣	α-干扰素	病损内	每个损害基底各注100万单位,每周3次共3周	可能发生流感样症状
流感A感染	金刚烷胺	口服	成人:100~200 mg/d 共5~7日 儿童≤9岁:4.4~8.8 mg/(kg·d)共5~7日,不可超过150 mg/d	65岁以上正常人皆应用药
预防流感A病毒感染	金刚烷胺	口服	成人:100~200 mg/d 儿童≤9岁:4.4~8.8 mg/(kg·d),不可超过150 mg/d	持续流行期间或服药2周结合流感疫苗接种(至疫苗诱导免疫发生);65岁以上正常人为100 mg/d
	或扎那米韦	气溶胶	10 mg bid 共5日	
	或奥塞米韦	口服	75 mg bid 共5日	
	或金刚乙胺	口服	100 mg PO bid 共1季度	
单纯疱疹病毒(HSV)脑炎	阿昔洛韦	静注	14~15 mg/kg(1小时输注)8小时1次共14~21日	阿昔洛韦治疗组的发病率及死亡率,皆明显低于阿糖腺苷组病人
新生儿疱疹	阿昔洛韦	静注	20 mg/kg(1小时输注)8小时1次共14~21日	阿糖腺苷疗效已确定,阿昔洛韦疗效与阿糖腺苷同
免疫缺陷宿主的皮肤黏膜HSV	阿昔洛韦 或	静注	5.0 mg/kg(1小时输注)8小时1次共7日	根据临床情况和病情轻重选择外用、口服或静注制剂;外用阿昔洛韦只宜用于所有损害皆能上药时;对未治损害及系统症状皆无作用
	阿昔洛韦	口服	400 mg 每日3次共7~14日	
	法昔洛韦	口服	500 mg bid 共10日	
	方昔洛韦	口服	500 mg tid 共10日	
高度免疫抑制者预防皮肤黏膜HSV感染	阿昔洛韦	口服	200 mg 每日3~4次	口服疗法最为适宜;停药可能复发
	或阿昔洛韦	静注	5 mg/kg,q8h	停药可能复发
生殖器初发HSV感染	阿昔洛韦 或	口服	200 mg 每日5次共10日或400 mg tid 共10日	多数情况下的首选药物;但治疗对以后复发率无影响
	阿昔洛韦	静注	5 mg/kg(1小时输注)8小时1次共5~7日	用于住院病人,或有神经及其他并发症的病人
	法昔洛韦	口服	1 g bid 5~10日	
	方昔洛韦	口服	250 mg tid 5~10日	
复发性生殖器疱疹	阿昔洛韦	口服	400 mg tid 共5日	对以后复发率无影响;发作早期用药收效更好
	法昔洛韦	口服	500 mg bid 或1 g qd 共3日	
	方昔洛韦	口服	125 mg tid 共5日	
预防屡发性生殖器疱疹	阿昔洛韦	口服	400 mg bid 共5日	治疗期间偶有"突破"性发作,或无症状性排放病毒;建议每6个月复查1次
	法昔洛韦	口服	500~1000 mg bid 或1 g/d	
	方昔洛韦	口服	250 mg bid	

表 358-2

现有抗病毒药的适应证(续)

适应证	抗病毒药	用药途径	剂量	说明
HSV 角膜炎	三氟胸苷	局部	0.1%眼药水1滴2小时1次(非睡眠时),每日可用至9滴	3%阿昔洛韦眼膏治疗 HSV 角膜炎疗效与碘苷、阿糖腺苷及曲氟尿苷相当或更胜之,但美国尚无此制品
	或阿糖腺苷	局部	3%眼膏 1/2 吋每日 5 次	
	或碘苷	局部	0.5%眼膏 1/2 吋每日 5 次	
免疫功能正常宿主带状疱疹	阿昔洛韦 或	口服	800 mg 每日 5 次 7~10 日	缩短损害愈合时间;但不能使疱疹后神经痛的发生率减少
	方昔洛韦		250 mg tid 共 5~7 日	
	或法昔洛韦		1 g tid 共 5~7 日	
免疫功能障碍宿主的水痘	阿昔洛韦	静注	500 mg/M²(1小时输注)8小时1次共7日	在无对比资料的情况下,当以阿昔洛韦为优,因其应用方便,毒性亦较低
免疫功能障碍宿主的严重局限性或播散性带状疱疹	阿昔洛韦 或	静注	10 mg/kg q8h 共 7 日	几项局限性和播散性带状疱疹的对比试验正进行中,目前当以阿昔洛韦为优,因其应用方便,毒性亦较低
	法昔洛韦	口服	1 g tid 共 10 日	
	方昔洛韦	口服	500 mg tid 共 7~10 日	
慢性乙型肝炎	α-干扰素	皮下	10 ×10⁶ 单位每周 3 次共 16 周或 5×10⁶ 单位每日 1 次共 16 周	患者肝功能须已代偿
	拉米夫定	口服	100 mg qd 共 1~3 年	
慢性丙型肝炎	α-干扰素	皮下	3×10⁶ 单位每周 3 次共 24 周	肝病须已代偿
	聚乙烯二醇干扰素 α-2b	口服	1 μg/kg 每周 1 次	
	+利巴韦林		1000~1500 mg 共 48 周	

获准应用

方昔洛韦已获准用于生殖器 HSV 感染的原发、再发和抑制性治疗(表 358-2)。此外,在抑制免疫功能障碍宿主的 HSV 再活化上,方昔洛韦作用亦与阿昔洛韦相当。

方昔洛韦还已获准用于正常宿主带状疱疹的治疗(表 358-2)。

贲昔洛韦还只获准以其外用制剂(Denavir)用于唇单纯疱疹的治疗。

毒性反应

方昔洛韦和贲昔洛韦(局部应用)安全性均佳,病人也能充分耐受。最常见的不良反应是头痛、恶心和腹泻,但发生率并不比基础及同时应用阿昔洛韦时高。贲昔洛韦的长期毒性尚未充分明了,动物模型中虽已发现有致癌作用(carcinogenicity),但其相关意义仍未获悉。

更昔洛韦

作用机制

更昔洛韦(ganciclovir)又名二羟丙氧甲基鸟嘌呤(dihydroxypropoxymethyl guanine;DHPG),是阿昔洛韦的无环核苷同类物,体外试验对所有疱疹病毒作用都比阿昔洛韦高,对 CMV 的抗病毒作用则高出 8~20 倍。像阿昔洛韦一样,更昔洛韦在 HSV 感染细胞中的作用,也依靠病毒特异性 TK 的磷酸化作用。更昔洛韦一磷酸也由细胞激酶进一步转化为其二、三磷酸衍生物,这与阿昔洛韦也是相同的。在 HSV-1 和 HSV-2 感染的细胞中,三磷酸盐(DHPG-TP)竞争性抑制鸟嘌呤-TP 掺入病毒 DNA,终止链合成。更昔洛韦对 CMV 和 EBV(不产生病毒特异性 TK)的作用方式尚未明了,有人认为这些病毒可能是诱导细胞 TK 或病毒激酶,以促使更昔洛韦通过必需的初期磷酸化

而形成其一磷酸化合物。

获准应用

美国食品药品管理局(FDA)已批准更昔洛韦用于艾滋病及其他免疫功能缺陷病人CMV视网膜炎和危及生命的CMV病的治疗。

毒性反应

更昔洛韦的最重要副作用是中性粒细胞和血小板缺乏。中性粒细胞缺乏约见于35%病例,一般(不是全部)是可逆的,调整剂量或停药后即可恢复。血小板减少约见于20%病例。还有一些副作用,可能也与更昔洛韦有关。如恶心、呕吐、头昏、头痛等,一般皆无临床意义。骨髓毒性明显的药物如抗代谢药及烷化剂,不能与更昔洛韦合用。齐多夫定(zidovudine)(叠氮胸苷,azidothymidine;AZT)则可小量慎用于接受更昔洛韦的病人,但仍须严密监护血液参数。

在动物筛检系统中,更昔洛韦还有明显性腺毒性,最显著的是对精子生成的强烈抑制作用。更昔洛韦还能影响DNA合成,故潜含致癌作用。

临床应用

更昔洛韦是治疗CMV感染应用最广的药物。对免疫功能障碍病人的CMV视网膜炎●和胃肠道感染,本品治疗有益;对艾滋病和器官移植病人的CMV肺炎亦有助益,但非极为显著。但本品能有效抑制接受器官移植者的CMV感染再活化。

法更昔洛韦

作用机制

法更昔洛韦(valganciclovir)是更昔洛韦的L-异戊酰胺(缬酰)酯(L-valyl ester),口服后,在胃肠道分解为更昔洛韦。终产物为更昔洛韦和L-缬氨酸。有关更昔洛韦的作用机制和处置前已述及。

获准应用

本品获准可用于AIDS病人CMV视网膜炎的治疗。因口服所达血浆水平很高,故无需静注。器官移植病人应用本品问题,也在研究中。

毒性反应

由于本品口服后的血浆水平与静注后所达水平相似,故毒性反应实际上与注射时相同。

西多福韦

作用机制

西多福韦(cidofovir)(羟膦酰甲氧胞苷〈hydroxyphosphonylmethoxycytosine〉)不同于核苷同类物,无需特异性转化为一磷酸衍生物以发挥抑制作用。作用机制虽仍未尽悉,但其主要靶物是病毒特异性DNA聚合酶。本品还有一重要特性,即组织半衰期极长。治疗艾滋病者巨细胞病毒视网膜炎,已确定的治疗方案是每周1剂诱导,以后2周1剂维持。

获准应用

西多福韦还只获准用于艾滋病者CMV视网膜炎的治疗(表358-2),可作为更昔洛韦及膦甲酸外的备选药物。

毒性反应

本品与肾毒反应直接相关。如有蛋白尿,或血清肌酐水平增高,即有发生肾衰竭的可能。故用药前应先关注水合状况,并须同时应用丙磺舒。

碘苷和三氟胸苷

碘苷(idoxuridine)和三氟胸苷都是胸苷同类物,系统应用时,皆为病毒和细胞TK磷酸化为活性三磷酸衍生物,而能抑制病毒及细胞DNA合成。如此虽能起到抗病毒作用,但对宿主的胞毒作用,亦使其难以系统应用。但HSV角膜炎时局部用于患眼,毒性作用即不明显。故碘苷和三氟胸苷用作眼膏,像阿糖腺苷一样有效,皆已获准用于这类治疗。阿昔洛韦眼科制剂似亦有效,但尚未获准用于这一目的。在这些药物中,似以三氟胸苷最为有效。治疗角膜基质炎和

色素层炎时,三氟胸苷更易透入角膜。有几种类型的角膜基质炎和色素层炎,估计是免疫机制引起的,故抗病毒药物治疗无效。碘苷、阿糖腺苷和三氟胸苷眼科制剂可能引起局部刺激、畏光、眼睑和角膜水肿、浅层点状角膜炎等反应。

阿糖腺苷

阿糖腺苷(vidarabine)注射用于 HSE、新生儿疱疹和免疫功能障碍宿主的 VZV 感染,皆已证明有效。但因治疗指数低于阿昔洛韦,故目前仅有眼科制剂,用于 HSV 角膜炎的治疗。

膦甲酸

膦甲酸(foscarnet)是磷酸乙酸的焦磷酸同类物,体外和体内试验对疱疹病毒皆有效。膦甲酸以其对焦磷酸结合位点的阻滞作用,制止链延长,对人类各种疱疹病毒的 DNA 聚合酶皆有抑制作用。但与阿昔洛韦须以病毒特异 TK 活化不同,膦甲酸是直接作用于病毒 DNA 聚合酶。缺乏 TK 而对阿昔洛韦耐药的疱疹病毒,对膦甲酸仍然敏感。

膦甲酸已获准用于 HIV 感染者 CMV 视网膜炎的治疗。据 Soka 临床试验,本品治疗这类病人的视网膜炎,疗效与更昔洛韦相当。但膦甲酸与齐多夫定合用,可以提高存活率。以上情况,尚须通过更大规模的研究来证实。不能耐受更昔洛韦时,膦甲酸亦可用于视网膜炎的诱导治疗。但应用本品亦不无毒性。肾毒作用是已证实的,还可使血钙减低,血清镁水平亦有改变。但膦甲酸无骨髓毒性,胜于更昔洛韦。此外,膦甲酸还已用于对阿昔洛韦耐药的外阴单纯疱疹病。

呼吸道病毒感染的抗病毒药物

呼吸道病毒病对人类健康的影响,恐怕是怎么估计也不算过分的。几乎 90% 人口每年都有过一次这样的经历。由此而丧失的工作和上学时间之多,是令人震惊的;还可能由此获致严重病变甚至死亡。虽然如此,由于这些情况在多数病人中都是自限性疾病,鲜有死亡,因此对新药的要求也极严格:它必须极为安全,中至高度有效,使用便易,费用低廉。因此美国还只有两种这样的抗病毒药获准应用,二者适应证皆极有限。所幸用于呼吸道治疗的抗病毒新药,开发和鉴定工作方兴未艾,估计可供选用的新药还会不断增加。

金刚烷胺和金刚乙胺

作用机制

金刚烷胺(amantidine)和金刚乙胺(rimantadine)作用谱很窄,在人体可能达到的浓度,只对流感 A 感染有效。虽然金刚烷胺是美国批准的第一种抗病毒药,但其作用机制仍未尽悉。流感 A 病毒对金刚烷胺的易感性不一,药物作用亦可因浓度和病毒株而不尽同。早期研究显示金刚烷胺是由于阻止病毒透入(penetration)及脱被(uncoating)而收效。近顷研究发现低浓度金刚烷胺因与血凝素相互作用而抑制病毒的组装;高浓度时似能抑制感染早期病毒包膜与次级溶酶体的融合。金刚乙胺的作用机制与金刚烷胺相似。

获准应用

作为抗病毒药,金刚烷胺和金刚乙胺皆已获准用于流感 A 感染的化学预防和治疗。群体中任何未免疫个体如要求防止流感 A,皆可应用,但预防性应用尤其适用于收留高危个体的单位,以防流感的暴发性流行。高危个体是指有慢性心血管或肺部病变、去年尚须定期随访或住院的成人和儿童,以及疗养院和其他慢性病院住院者。这些单位的住院者,应普遍用药,无论去年秋天是否接受过流感预防接种。为了减少病毒蔓延,影响对病人的护理,照料高危病人的医护人员如未经免疫接种,也应给予金刚烷胺预防。此外以下情况亦应给予金刚烷胺预防:

1. 用作高危个体晚期免疫的辅助,金刚烷胺不干扰疫苗的抗体生成反应。
2. 在家照料高危人员而本身尚未免疫的人,为减少病毒传播,并使高危人员在家继续获得所需照料。
3. 估计对疫苗的抗体生成反应不良的免疫缺陷病人。
4. 对疫苗禁忌的人(如对卵蛋白过敏者)。

二者也适用于流感 A 所致无并发症的呼吸道疾

病的治疗。研究证明:它们对急性流感的临床症状与体征亦有良效,并能使呼吸道分泌物中病毒数量大为减少。由于病程本身甚短,故须在症状发生48小时内用药,以取得临床效益。金刚烷胺对高危群体预防并发症的作用尚在评估中。

金刚乙胺结构与金刚烷胺相似,用药范畴、作用机制和临床适应证皆与金刚烷胺相同。但在同样浓度时,金刚乙胺对A型流感病毒作用稍强,吸收则比金刚烷胺慢,同样剂量时血浆水平也比烷胺低。同样剂量时乙胺副作用发生较少,可能就是血浆水平较低的缘故。在CNS副作用上二者也相似,但与烷胺不同,乙胺不影响CNS儿茶酚胺的释出,故不能用于Parkinson病的治疗。在流感A感染的预防和治疗上,乙胺与烷胺相似。近来有一份报告指出:从急性流感A治疗病人中,分离到抗金刚乙胺的流感病毒株。

毒性反应

据报告,接受成人常规剂量金刚烷胺200 mg/d的健康青年,约5% ~10%发生副作用。一般都很轻,停药后迅速消失,甚至继续用药亦常消失。CNS副作用最为常见,如思维困难,意识混浊,头昏,幻觉,焦虑,失眠等。因此不宜从事需要反应敏捷的工作(如开车),直至估计这种症状肯定不会发生时。更重的不良效应(如精神抑郁和精神病)一般发生在每日剂量>200 mg时。约5%病人反映恶心、呕吐及食欲不振。年龄较大的人,更易发生副作用。金刚乙胺的耐受性似较好。

肾病患者应根据肌酐清除率考虑剂量(表358-3)。老人和儿童剂量亦应酌减。活动性癫痫病人按常规量服用金刚烷胺,发作风险可能增加。

扎那米韦

作用机制

扎那米韦(zanamivir)是流感A和B神经氨酸酶(neuraminidase)新的涎酸同类物抑制剂。此药的分子设计,是根据流感病毒神经氨酸晶象结构特征作出的,体外试验证明病毒复制需有此酶。它使终末涎酸残基从细胞与病毒的糖蛋白和糖脂分出,阻止病毒凝集,可能还有防止呼吸道黏液的结合与灭活作用。扎那米韦对流感病毒神经氨酸酶为高度特异的强烈抑制剂,对哺乳类和细菌的神经氨酸酶几无影响。对细胞培养和人类呼吸道上皮移植物中流感A、B病毒的很多酶都有抑制作用。需要提及,本品口服的生物利用度低,因此只能由局部发送到黏膜表面。

获准应用

扎那米韦已获准以气溶胶方式,用于流感的预防和治疗。本品对鼻内流感病毒激起的热病有高度保护作用。7岁以上无并发症病人,病程<48小时的,扎那米韦治疗可使病情消失明显加速。

毒性反应

已报道的唯一毒性反应是少数病人用药后发生支气管痉挛。

奥塞米韦

作用机制

奥塞米韦(oseltamivir)浓度2 nM时即能抑制流感A和B病毒。本品以竞争性结合方式,作用于神经氨酸酶蛋白,抑制病毒复制。由于对流感B也有作用,因此像扎那米韦一样,优于金刚烷类(adamantadines)。对其他病毒无效。

奥塞米韦由肝酯酶水解为奥塞米韦羧化物,即本品活性化合物。口服生物利用度约75%,给予常规剂量后30分钟,血浆即有活性代谢物出现,4小时内达到峰值350 ~550 ng/mL。本品以羧化衍生物由尿排出。支气管肺泡液中药物水平约为血浆的30%。活性代谢物以其原型由肾小管主动排出。健康成人

表358-3
肾功能障碍时金刚烷胺口服剂量的调整

肌酐清除率 [mL/(min·1.73m²)]	首剂200 mg(100mg bid)后建议的口服维持量
≥80	100 mg bid
60 ~80	100 mg bid与100 mg qd交替
40 ~60	每日100 mg
30 ~40	200 mg(100 mg bid)每周服药2日
20 ~30	100 mg每周3次
10 ~20	200 mg(100 mg bid)与100 mg每7日交替
<10	每7日100 mg

的血浆半衰期为8~10小时。

获准应用

本品已获准用于流感A、B的治疗和预防。美国允许用于2岁以上人员。临床试验证明可使临床症状消失加快30%。还须提及,儿科研究证明本品治疗除加速病情消失后,还使中耳炎明显减少,抗生素的应用也减少30%~40%。预防功效报道为75%~85%。

毒性反应

本品一般耐受良好。不良反应见于胃肠道,最常见的是恶心,有时伴有呕吐,约见于10%病例。进食可使反应减轻。由于口服生物利用度高,因此奥塞米韦是防治流感A、B的首选药物。

利巴韦林

作用机制

利巴韦林(ribavirin)为核苷同类物,作用机制所知甚少,可能不是对所有病毒都以同一机制作用,但与它改变核苷酸和对mRNA的包装作用似有重要联系。此过程不是完全因病毒而异(病毒特异性),但显然是有选择性的,因为受染细胞产生的mRNA就比未受染细胞为多。利巴韦林可使病毒mRNA支持蛋白合成的能力大为减低。高浓度时细胞蛋白合成也受抑制。

获准应用

利巴韦林已获准以气溶胶方式,对精心选择的住院婴幼儿中由呼吸道合胞病毒(RSV)所致严重下呼吸道感染进行治疗。但婴幼儿中RSV感染绝大多数都是轻微的自限性疾病,故一般皆无需利巴韦林治疗。利巴韦林与干扰素-α或聚乙烯醇干扰素(pegylated interferon)联合应用治疗丙型肝炎亦已获准,约40%病例收到持续性病毒学效应。

毒性反应和临床问题

利巴韦林气溶胶治疗,尚未发现明显不良反应,但RSV感染的婴儿治疗期间和治疗后皆有不良反应的报道,包括支气管痉挛、肺功能试验改变、气胸(人工通气病人)、呼吸暂停、心搏停止、低血压、合并洋地黄中毒等。接受机械呼吸的病人,药物沉积在呼吸器内,可能成为严重问题。但只要小心对待,如经常更换通气管道,机械通气病人也能安全接受利巴韦林治疗。利巴韦林气溶胶治疗已发现可能引起网状细胞增多、皮疹和结膜炎。几乎所有作过测试的动物,利巴韦林都有致畸和诱变作用发现,人类尚无相关资料,但已孕和可能受孕的妇女,仍应禁用本品。婴儿接受利巴韦林气溶胶治疗时,在该室的其他人员特别是生育年龄的妇女,有何风险,也有人提出。虽说如接触时间有限,应不足道,但也是值得关注的。

其他获准和被看好的药物

拉米夫定

拉米夫定(lamivudine)是核苷同类物,为逆转录酶(reverse transcriptase)抑制剂。用于HIV感染者的治疗本书他处另有论述。

获准应用

本品已获准用于慢性乙肝病毒(HBV)感染的治疗。经过1年治疗,约可使50%~70%病人的血清谷丙转氨酶正常,组织病理学检查的炎症评分也有改善。30%受治病例乙肝早期抗原(HBeAg)消失。但因很快发生耐药性使其应用受限。用药1年内,约25%病例发生耐药。与它药合用,联合治疗慢性乙型肝炎的作用,也在评估中。

毒性反应

本品治疗乙型肝炎毒性反应极少。恶心呕吐发生亦少。

福米韦生

作用机制

福米韦生(fomivirsen)是首先获准用于病毒治疗

的反义寡核苷酸(antisense oligonucleotide)。对实验室CMV株50%抑制浓度是0.37 μM。本品与CMV的立即早期基因2(immediate early 2 gene)的mRNA结合。福米韦生只能用于玻璃体内注射。兔眼注药后药动学研究证明本品半衰期是62小时。

获准应用

CMV视网膜炎病人应用福米韦生,330 mg隔周1次,3次后改为每月1次,可使病情进展放慢。不能耐受其他药物治疗的病人,亦已获准改用本品。

毒性反应

已报道的主要副作用是眼压增高和炎症,约见于20%病例。

普利纳利

本品(pleconaril)是广谱抗微小RNA病毒药,对鼻病毒感染的治疗,已进入Ⅲ期试验。本品因与病毒壳蛋白疏水袋结合,诱导病毒壳发生构象改变,而使受体结合及病毒脱壳发生改变。对多数肠病毒和鼻病毒也有效。目前按章用药,已证明对血中丙种球蛋白缺失病人的鼻病毒感冒和CNS慢性肠道病毒感染有抗病毒作用。

阿德福韦

阿德福韦酯(adefovir dipivoxel)是口服有效的阿德福韦前药(prodrug),对疱疹和嗜肝DNA病毒都有效,属核苷类药物。本品每日10 mg治疗慢性乙型肝炎,可使HBV DNA聚合酶明显减低(3.56,而安慰剂组为0.55),肝炎组织病理学评分改善,还可使HBeAg消失。

恩替开韦

本品(entecavir)是核苷同类物,口服治疗慢性乙型肝炎有效,现正进行Ⅲ期试验。

干扰素

历史和引言

干扰素(interferons;IFN)是糖蛋白细胞因子(细胞内信使),具有复杂的免疫调节、抗肿瘤和抗病毒作用。取名"干扰素",源于Isaacs和Lindemann的里程碑实验:1957年,他们发现一种生物学物质,"干扰"病毒在受染细胞中的复制。现在干扰素按其天然来源区分为α,β,γ三类,一般分别来自白细胞、成纤维细胞和淋巴细胞。但各型干扰素现都能以DNA重组技术生产。由于干扰素作用情况极为复杂,包括剂量反应、疗程、与其他疗法联合应用等的不同,因此探索干扰素在哪些临床情况下,可能起到有益的治疗作用,已是很有挑战性的课题。

作用机制

干扰素(IFN)与完整细胞膜结合,是产生抗病毒作用的第1步。IFN与特定细胞表面受体结合,IFN-γ的受体似不同于IFN-α和IFN-β,IFN-γ与IFN-α或IFN-β合用时,有时在抗病毒及抗肿瘤作用上,似有协同效能,可能即缘于此。

一种长效缓释IFN剂已获准应用,即以IFN与聚乙烯二醇结合,这样就不必像往常那样每周用药3次,只需每周用药1次。

在IFN作用上,一个普遍观点是认为:结合后新合成的细胞RNA和蛋白,能起到抗病毒作用。因此要到这些致敏细胞都被病毒感染后,才能充分进入抗病毒状态。除抗病毒作用外,IFN还有很多其他生物作用,如抑制细胞增生以增加淋巴细胞的胞毒作用、细胞表面抗原表达、巨噬细胞的吞噬和杀瘤细胞作用等。这些特性在体内对IFN的抗病毒和抗肿瘤效应,可能起到重要作用。

获准应用

尽管在很多病毒感染和HIV相关情况的治疗方面,前景都很不错,但目前IFN作为抗病毒药唯一获准应用的领域是损害内注射,治疗人乳头状瘤病毒所致尖锐湿疣即生殖器疣,以及慢性乙型和丙型肝炎的

治疗。获准应用的还只限 IFN-α。

毒性反应和临床问题

应用 IFN 副作用甚多,常与剂量相关。流感样症状如发热、发冷、头痛、违和等即甚常见,但反复治疗下,这些症状能减轻。治疗尖锐湿疣时所用剂量,很少会因这些症状而使治疗被迫终止,如先以对乙酰氨基酚预为处理,还可使反应减轻。局部应用(病损内注射)时注射处疼痛与以安慰剂治疗的病人差异不大,时间也短。白细胞减少是最常见的血液学改变,约见于 26% 湿疣病人。白细胞减少一般都只是轻度,临床意义不大,停药后即可恢复。谷丙转氨酶水平亦可增高,恶心、呕吐、腹泻等亦尝有之。

IFN 剂量较大时,可有神经毒性症状,包括人格改变、意识混浊、注意力不集中、定向障碍、妄想样意念等。早期研究证明 IFN-γ 的副作用与 IFN-α、IFN-β 相似,但还可能发生剂量限制性低血压和甘油三酯水平明显增高。

临床试验

IFN 几乎有可能用于一切病毒感染。但其最终应用决定于很多因素,包括对副作用和价格的认可以及其他抗病毒药的面市情况。在已对 IFN 进行过试验的很多病毒感染中,前景看好的有尖锐湿疣、慢性乙型和丙型肝炎、复发性呼吸道乳头瘤病的治疗,以及对鼻病毒和冠状病毒的上呼吸道感染的预防。

尖锐湿疣

IFN-α 治疗尖锐湿疣的临床功效,已为几项大规模对照试验所证实。● 这些研究发现:经过治疗后损害清除率为 36% ~62%。约 1/3 经 IFN 治疗的损害又告复发。有关不同用药途径的疗效比较、长期治疗、反复治疗以及与其他疗法(如足叶草脂〈podophyllin〉冷冻疗法、激光切除)联合治疗问题,都还有待今后的大量研究工作切实阐明。

呼吸道乳头瘤病

复发性呼吸道乳头瘤病(recurrent respiratory papillomatosis)是儿童和青年的喉与气管内,反复发生鳞状乳头瘤的病变。常规处置为显微镜下精心切除(常以 CO_2 激光处置)。近来很多未安排对照的病例报道指出:IFN 辅助手术,收效甚佳;安慰剂对照试验也提示有益。

肝炎

人类白细胞 IFN-α 对乙肝病毒(HBV)有抑制作用,是 10 年前初见报道的。此后即有有关 IFN-α 治疗慢性乙型肝炎的大规模随机对照试验推出。早期研究结果令人鼓舞,但收效率甚低,只约 30%。

为提高抗病毒治疗效果,还就 IFN 与其他药物的联合治疗做过研究。阿糖腺苷和阿昔洛韦都曾用于这样的研究,收效甚微。但是人们观察发现:IFN-α 治疗前先予短程皮质类激素,在停用泼尼松后,即有"免疫学反弹"(immunologic rebound)出现。这种现象似乎是针对被病毒感染的肝细胞的,临床血清转氨酶出现急性肝炎样增高,HBV DNA 聚合酶和 HBV DNA 水平则暂时减低。近来一项大规模多中心协作研究,把病人随机编入接受 IFN(所用剂量,又分为两组)与泼尼松后继以 IFN 或不予治疗等组进行比较,结果发现每日皮下注射 IFN 500 万单位的 4 月疗法,约 40% 病例完全收效(血清 HBeAg 和 HBV DNA 消失),治疗后 6 个月内感染再活化的不超过 2%。但是能由抽减量泼尼松预处理受惠的病例,只限丙氨酸转氨酸基础水平低(< 100 U/L)的患者。这份研究中对疗效反应最有提示作用的是治疗前 HBV DNA 水平,完全收效病例中,约半数病例 < 100 pg/mL。今后尚须通过长期随访,以确定抗病毒作用持续时间和对存活率的影响。

IFN 治疗慢性丙型肝炎(非甲非乙肝炎)的疗效已被肯定。获准应用的聚乙二烯醇干扰素与利巴韦林合用,有效率 50%。

呼吸道感染

上呼吸道感染即所谓"普通感冒"或感冒,涉及病毒很多(第 359 章)。现已获悉:IFN-α 鼻内喷雾或滴鼻,能预防鼻病毒和冠状病毒感染所致感冒。这些研究虽已证明 IFN-α 的作用,但 IFN-α 应用 2 ~3 周,可致鼻出血。

免疫球蛋白治疗

预防性应用免疫球蛋白,对几种病毒感染的作用

已被肯定,但单以免疫球蛋白治疗任何病毒感染业已充分建立的疾病,则尚未见到切实无疑的效果。免疫球蛋白或CMV超免疫球蛋白静脉注射,联合更昔洛韦治疗接受骨髓移植者的CMV肺炎,确有功效,可使存活率增加到52% ~79%,这比二者单独应用的历史对照明显为优。近来研究的活跃领域包括CMV超免疫球蛋白对骨髓、肾和心脏移植病人有关疾病的防治,以及CMV单克隆抗体对艾滋病患者中已发生的CMV病的治疗。

虽然现在获准应用的抗病毒药为数尚少,但抗病毒药的开发热情方兴未艾。现有抗病毒药对HIV感染以外的适应证,已归纳于表358-2。系统研究已发现不少很有前景的新药和生物学制品,现已进入不同评估阶段。对病毒复制和发病机制的分子生物学认识的提高,可望开发出疗效更高的病毒特效药。

A级论证文献

❶Watts DH, Brown ZA, Money D, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of acyclovir in latepregnancy for the reduction of herpes simplex virus shedding and cesarean delivers. Am J Obstet Gynecol, 2003, 188: 836 - 843.
阿昔洛韦对妊娠晚期减少单纯疱疹病毒排放和剖腹产的安慰剂对照双盲随机试验。

❷Martin DF, Kuppermann BD, Wolitz RA, et al. Oral ganciclovir for patients with cytomegalovirus retinitis treated with ganciclovir implant. Roche Gancyclovir Study Group. N Engl J Med, 1999, 340: 1063 - 1070.
本文是罗什更昔洛韦研究组的报告,巨细胞病毒视网膜炎病人口服更昔洛韦并做该药植入,证明为病毒性疾病的一种新的慢性治疗方法。

❸Reichman RC, Oakes D, Bonnez W, et al. Treatment of condyloma acuminatum with three different interferons administered intralesionally. Am Intern Med, 1988, 108: 657 - 659.
病损内注射3种不同干扰素,治疗尖锐湿疣的疗效。

推荐阅读

Karayiannis P: Hepatitis B virus. Old, new and future approaches to antivirial treatment. J Antimicrob Chemother, 2003, 51: 761 - 785.
抗病毒治疗的今昔和未来综述。

Komarova NL, Barnes E, Klenerman P, et al. Boosting immunity by antiviral drug therapy: A simple relationship among timing, efficacy, and success. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100: 1855 - 1860.
抗病毒治疗能取得持久免疫作用。

Stiver G. The treatment of influenza with antiviral drugs. CMAJ, 2003, 168: 49 - 56.
抗病毒药治疗流感的评述,建议高危病人和有流感样症候的免疫抑制病人,应在起病30~36小时内给药治疗。

(王赞才,郭聚甫 译;曾汉英,曹桢尧,闫蓉 校)

第 359 章
感 冒

J. Owen Hendley

定义

感冒(common cold)亦称“上呼吸道感染”(上感,upper respiratory infection;URI),是病毒引起的急性自限性疾病。鼻症状包括鼻溢和鼻塞照例都有,还可发生咽痛/咽部刺痒及咳嗽。有关感冒的病毒起源,有过很多神话。人类呼吸道不存在正常病毒丛(也许有二例外,即涎液中6型人疱疹病毒以及腺病毒,它们可以从表现健康的正常儿童腺样体组织中,以与易感细胞共同培养的方法检出)。与此截然相反,上呼吸道和口腔中正常菌丛则甚丰厚。由于病毒不在正常微生物丛之列,引起感冒的病毒并非已在宿主体内,不会因受寒、失眠或饮食不当致使“抵抗力”减低而随时趁机活化。病毒肯定是从另一人传来而引起感冒的。

病原

感冒常见,是因为有几种血清型病毒,可以复感多次,而对人只感染一次的病毒,又有很多血清型(表359-1)。成人感冒,至少50%是鼻病毒(rhinoviruse)引起的,约10%是冠状病毒(coronaviruses)和呼吸道合胞病毒(RSV)所致。表359-1中其他病毒,每一种引起的感冒都在5%以下。成人对呼吸道合胞病毒和副流感病毒(parainfluenza virus)虽都易感,但一般只是发生感冒而不是像婴儿感染时的较重病变。引起感冒的病毒,有些还伴有其他症候,如流感病毒引起发热性呼吸道疾病并可累及下呼吸道;腺病毒(adenoviruses)引起咽结膜热病或急性非特异性热病;埃可病毒(echoviruses)及其他肠道病毒(enteroviruses)是无菌性脑膜炎的重要病因;柯萨奇病毒A(coxsackievirus A)可致疱疹性咽峡炎(herpangina)。

流行病学和传播

感冒是人类最常见的疾病,也是造成缺课和缺勤最常见的单项病因。感冒发生频度随年龄而异。即使在日托事业广泛面市之前,感冒也以6岁以下幼儿最为常见。据克利夫兰20世纪50年代家庭调查,1岁以下婴儿每年平均感冒6.7次,1~5岁组7.4~8.3次,十来岁时每年平均约感冒4.5次。母亲反映每年感冒4.5次,父亲3.5次。日托站中与其他学龄前儿童的广泛接触,使6岁以下儿童的感冒次数增至6次甚至更多。成人亦可因接触幼儿而使数年中感冒次数

表 359-1

对感冒病毒的免疫性

病毒	血清型数
a. 不是由感染引起的牢固免疫(同一常见血清型的反复感染)	
呼吸道合胞病毒	1
副流感病毒	4
冠状病毒	4
b. 感染引起的免疫(同一不常见血清型的重复感染)	
病毒	**血清型数**
鼻病毒	>100
腺病毒	>33
流感病毒	3(A 型亚型改变)
埃可病毒	31
柯萨奇病毒	
A 组	23
B 组	6

由 Hendley JO. Immunology of viral colds. In Veldman JE, McCabe BF, Huizing EH, Mygind N (eds). Immunology, Autoimmunity, Transplantation in Otorhinolaryngology. Amsterdam: Kugler Publications, 1985, pp 257 – 260.

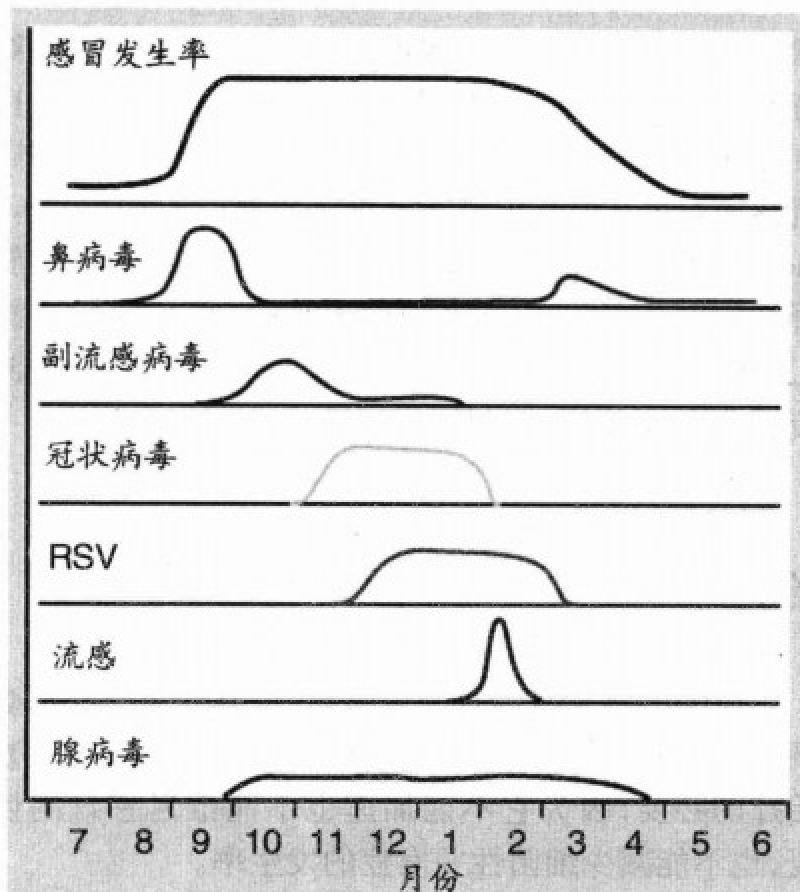


图 359-1 感冒发生率和感冒病原出现频度示意图。RSV = 呼吸道合胞病毒。

增多,这也说明儿童常把新病毒带回家中。至少就鼻病毒而言,家庭是它们传播的主要场所。一家保险公司办公室中同事同时发生鼻病毒感冒,病毒的血清型都能从家庭接触者中发现。

在温带,感冒是在冬季流行(图 359-1)。9 月份儿童返校,感冒发生锐增,流行开始,此后发生率大致保持稳定,直到次春。这种流行曲线是由进人社会的不同病毒连续波动构成的。鼻病毒感染虽是全年性的,流行则发端于早秋鼻病毒感染的锐增。副流感病毒出现于 10 月、11 月,以后是 RSV 和冠状病毒,已人冬季。流感病毒在晚冬出现,以后是鼻病毒在春季的回潮。夏季感冒一般是由鼻病毒或某种肠道病毒引起的。每种病毒的通过波峰并不高锐,很多时候是两三种病毒的重合。腺病毒和 3 型副流感病毒是整个流行期间都能见到的。

导致感冒每年流行的决定因素现仍未详,但肯定与人类活动有关:天气寒冷的月份,室内接触多,病毒传播也增多。另一决定因素可能是病毒本身的属性。有包膜的病毒如 RSV、副流感病毒、流感病毒和冠状病毒,冬季能在宿主体外生存较长时间,此时室内(而非室外)相对湿度是很低的。

引起感冒的病毒,可以通过以下一种以上机制传播:(1)小颗粒(直径≤5 μm)气溶胶中病毒可以在空气中悬浮 1 小时,而由吸入感染;(2)大颗粒(直径 >10 μm)的气传飞沫,可在 1 m 以内传送,落在黏膜表面如结膜、鼻黏膜,即可构成感染;(3)感冒者通过与人的手接触,直接传播分泌物中病毒,接触者再把转移来的病毒接种到自己的结膜或鼻黏膜。经口接种鼻病毒或 RSV 不会引起感染,可能是由于口腔及口咽部复层鳞状上皮对此无易感性。各种病毒在家中自然情况下的传播途径,尚未明确,很可能是通过直接接触和大飞沫传播的。在某些情况下,流感病毒显然是由小颗粒气溶胶传播的。

发病机制

直到不久以前,人们还认为感冒症状是病毒的细胞病理效应使鼻黏膜受到破坏而发生的。但是近来的一项研究发现天然感冒期间鼻黏膜活检所见组织征象,与感冒后 2 周所作活检的表现并无不同,只是感冒期间多形核白细胞(PMN)数显示增多,无并发症感冒时鼻黏膜中居然会有 PMN 浸润,这是出人意料的,但却被另一项研究所证实了,在实验性鼻病毒感冒时,鼻分泌物中 PMN 数也同时增多。与流感病毒及腺病毒不同,鼻病毒和冠状病毒在体外器官培养中,皆未发现对鼻上皮有破坏作用。

由于感冒时病毒对黏膜的损害还不能充分解释症状,因此提出了这样的设想,即鼻的病毒感染激起炎症性介质的连锁反应,引起症状,现正对此进行探索,并已从志愿者实验性鼻病毒感冒中初见端倪:志愿者感染发生症状时,鼻分泌物中即有激肽(主要是缓激肽〈bradykinins〉)和 PMN 出现。近顷研究提示:鼻和鼻咽黏膜上皮细胞受染,即产生细胞因子,引起临床症状和 PMN 涌入。已发现受染细胞能产生对 PMN 有趋化作用的白介素-8(IL-8)。现知感冒时鼻分泌物中 IL-1β、IL-6 和 IL-8 水平皆增高。宿主细胞因病毒感染而释出的促炎性细胞因子,能否使之中止,现仍未详。但阻断宿主介质释出反应,无需杀死病毒即可解除症状的观点可能成立,则是令人振奋的。

临床表现

感冒的临床表现以主观感受为主,也是人们熟知的。成人一般都有鼻溢、鼻塞和咽痛或刺痒。鼻溢早

期为清液，以后可能发白或为黄绿色。一定程度不适及干咳常见，有些感冒打喷嚏。其他常见症状如鼻充胀、说话有鼻音，有时声音嘶哑等。成人感冒客观检查所见常甚微。鼻黏膜可能发红，但亦不致与正常有何区别。咽稍红，外鼻孔亦可因吸气而发红。成人感冒很少发热（>38℃），如有，应想到流感或感冒合并细菌感染。感冒症状一般在5～7日后消失。

婴儿和儿童的感冒可能比成人伴有较多客观体征。除鼻溢及鼻塞外，颈前淋巴结常中度增大。幼儿感冒最初2～3日发热也不少见，即使感染同一病毒的父母或长兄（姐），在感冒期间并不发热。儿童感冒症状常达10～14日，亦不同于成人。

诊断

患者对感冒的自我诊断一般都是准确的。实验室检查如白细胞计数及分类等皆无助益。病毒性感冒期间，鼻分泌物中可能有脱落的纤毛细胞，PMN亦在意料之中。感冒的鉴别诊断，儿童要注意鼻内异物，成人和儿童还要想到变应性或血管舒缩性鼻炎（vasomotor rhinitis）。检查鼻即可除外异物，变应性或血管舒缩性鼻炎的慢性过程亦不同于急性感冒。

感冒的病原学（病毒学）诊断，可由鼻分泌物取样，接种于组织细胞培养中，但实际上很少须做此检查。鼻病毒能在人胚肺成纤维细胞培养中生长。冠状病毒感染可由血清学效价增高诊断，细胞培养则难有准确结果。现已开发以聚合酶链反应（PCR）法检测鼻病毒和冠状病毒，可使诊断更为快捷。流感和副流感病毒可在原代恒河猴肾细胞培养（primary rhesus monkey kidney cell culture）中生长；腺病毒能在人胚肾细胞中生长。鼻分泌物中RSV抗原亦能快速测得，所需器材皆已上市。此外，还有一种新试验，检测流感病毒A核蛋白，似可用于该病毒的快速筛检。

治疗

由于感冒本身为自限性疾病，因此任何治疗都必须是完全安全的。无并发症感冒的治疗，实无抗生素治疗的必要，因为它不能加速也不能推迟感冒的恢复，也不能减少细菌性并发症的发生率。

由于感冒的主观症状无需治疗亦可在7日后消失，因此很多其实无效的治疗由于安慰剂对照双盲试验安排不足，而被作为有效疗法报道。大剂量维生素C预防感冒即其一例，很多服用安慰剂者从研究中流失，因为他们从药味品尝中就已得知所服不是维生素C，另一实例如以葡萄糖酸锌锭剂（zinc gluconate lozenges）做感冒的抗病毒治疗。盲试时能与锌剂劣味相当的安慰剂只有苯酸苄铵酰胺（denatonium benzoate），

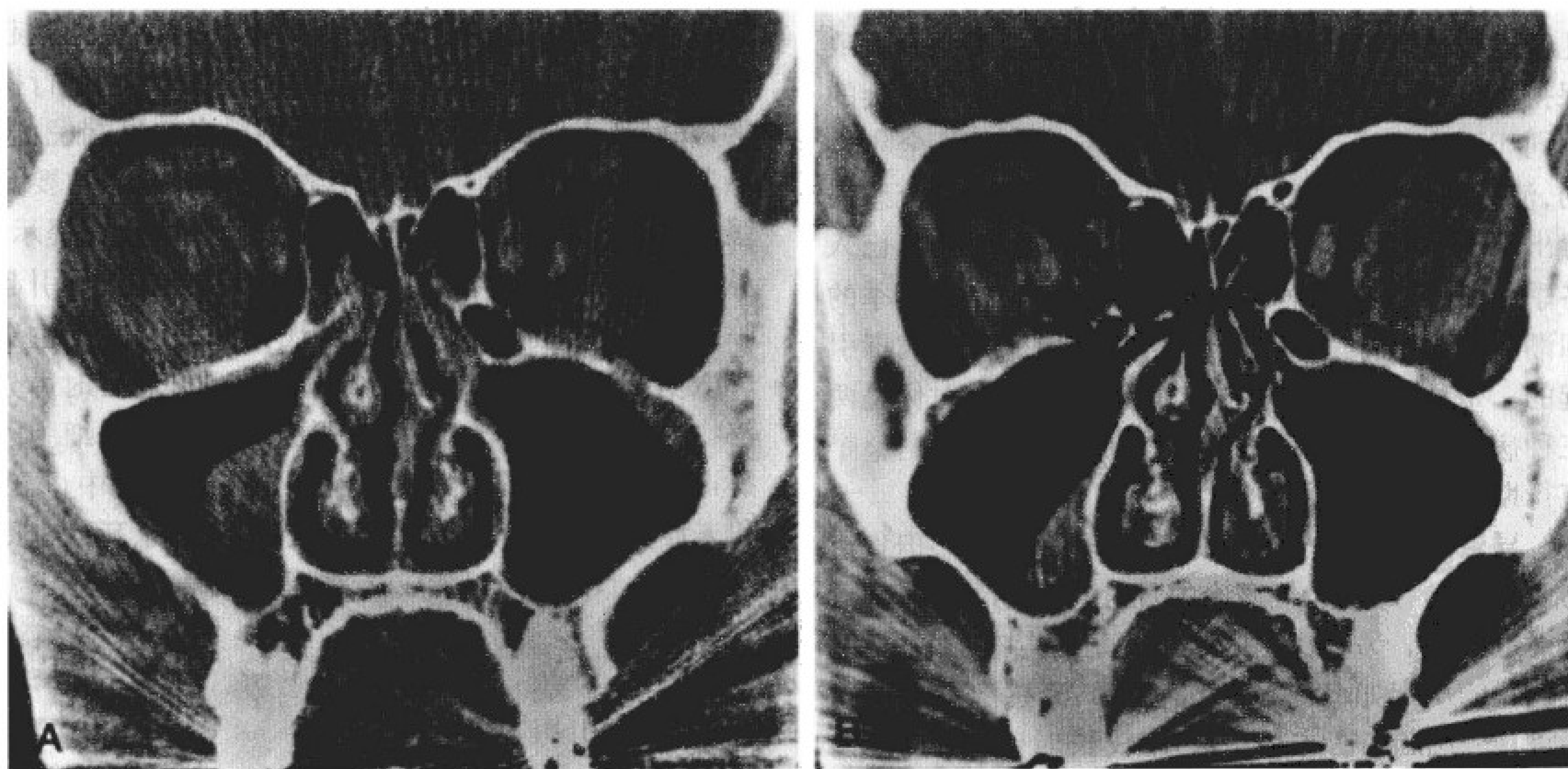


图359-2 成人显症性感冒期间（左）和2周后（右）的鼻窦CT扫描。左图箭头表示眶下气房（Haller窦）。感冒期间，筛窦和上颌窦两侧都有改变，右上颌窦有一气液界面。2周后，除右上颌窦尚有残余密度外，以上改变皆不复有。引流上颌窦的漏斗部（双箭头）现已打开。（弗吉尼亚大学医学院内科Jack M Gwaltney, Jr医师惠赠）。

其味极苦，曾为幼儿涂布拇指以戒断其吸吮拇指的陋习。

目前治疗感冒尚无抗病毒药可用。周身违和可用镇痛剂（如阿司匹林、对乙酰氨基酚、布洛芬），鼻充血可用减充血剂，如伪麻黄碱（pseudoephedrine）60 mg口服每日3次，或0.05%羟甲唑啉（oxymetazoline）局部应用，鼻孔喷入，每侧各喷2次，每日2回。口服第一代抗组胺药如溴苯那敏（brompheniramine）、扑尔敏（chlorpheniramine）、氯马斯汀（clemastine）等，可使感冒的打喷嚏、流涕症状稍见缓解。

并发症

感冒可能合并细菌感染。最常见的是细菌性化脓性中耳炎，学龄前儿童感冒中，约见于5%患儿。此前可先有发热及耳痛。细菌性鼻窦炎约见于0.5%感冒，主要为成人。如有发炎、面痛（第468章），应想到鼻窦炎。细菌性肺炎估计亦可为感冒并发症，但极罕见。

呼吸道原发性病毒和继发性细菌感染的鉴别，可能不易，因为在无细菌感染的情况下，呼吸道病毒也能侵害中耳及鼻窦。鼓膜及上颌窦穿刺，可以确定是病毒还是细菌感染，但这样介入性的操作，不能常规应用。冠状面CT是非介入性鼻窦影像检查，近来以CT所作的研究证明、感冒未合并继发性细菌感染，鼻窦亦可有改变发生。31例青年无并发症感冒期间，27例（87%）经冠状CT发现一处以上鼻窦异常改变（图359-2）。2周后再次扫描的14例中，11例（79%）未经抗生素治疗，鼻窦改变即已消失或明显改善。

原有反应性气道病或哮喘的成人与儿童，病毒性感冒时可能发生一种重要并发症。哮喘病人的前瞻性研究证明：病毒性感冒时，约30%～50%发生喘息。这些病人发生感冒，可能带来很大负担，因为约50%儿童哮喘和20%成人哮喘的加剧，都与鉴定到的病毒有关。

预防

考虑到有些病毒免疫型的多样性，有些病毒对复感又不能产生牢固的免疫（表359-1），因此疫苗预防感冒是难以实现的。家中发现有人患感冒后，鼻内局部应用干扰素5日，对防止家中其他成员发生感冒（特别是鼻病毒所致感冒），已证明有中度效果。但这种预防方法的可行性尚须商榷，特别是考虑到长期鼻内应用干扰素，可能对鼻黏膜造成改变或损害。

预防感冒的唯一现实（但不尽完善）的方法，也许就是防止病毒通过自己的手，到达鼻黏膜和结膜。如因吸入空气传播的小颗粒，或有较大飞沫贴附黏膜表面而发生传播，则人际接触导致感冒即不可免。但如果是以自己污染的指端自行接种病毒，则在手指触及眼、鼻前，采取简便措施，清除手指上的活病毒，可能是有帮助的。洗手即可以物理方法清除病毒。也可对手用杀病毒剂。

推荐阅读

Anzueto A, Niederman MS. Diagnosis and treatment of rhinovirus respiratory infections. Chest, 2003, 123: 1664－1672.

鼻病毒呼吸道感染的诊断一般都凭经验，尚无有效抗病毒药。

Falsey AR, Formica MA, Walsh EE. Diagnosis of respiratory syncytial virus infection: Comparison of reverse transcription-PCR to viral culture and serology in adults with respiratory illness. J Clin Microbiol, 2002, 40: 817－820.

反转录PCR和血清学检查诊断成人呼吸道合胞病毒感染比病毒培养效率高出1倍。

Greenberg SB. Rsepiratory consequences of rhinovirus infection. Arch Intern Med, 2003, 163: 278－279.

鼻病毒感染对呼吸道的影响综述。

Musher DM. How contagious are common respiratory tract infections? N Engl J Med, 2003, 348: 1256－1266.

呼吸道常见病毒感染的综述（包括所有相关病毒）。

（王贤才，郭景甫 译；曾汉英，曹桢尧，闫蓉 校）

第 360 章
病毒性咽炎、喉炎、哮吼和支气管炎

Maurice A. Mufson

定义

上、中呼吸道病毒感染，按其所在解剖部位，可引起咽炎、喉炎、哮吼（喉气管支气管炎）及支气管炎等临床症候。这些感染通常都不涉及肺泡。咽炎、喉炎和支气管炎可见于任何年龄。哮吼则只见于儿童，成人很少见到。通常皆为突然起病，以上呼吸道症候为主，系统性改变有限。一般皆无并发症，并可在 5 ~ 10 日后消失。

病原

引起咽炎、喉炎、哮喘和支气管炎的呼吸道病毒，包括流感、副流感和呼吸道合胞病毒，腺病毒，冠状病毒，鼻病毒，肠道病毒，疱疹病毒等（表 360-1）。病原学诊断需分离病毒、检测病毒抗原或恢复期测定抗体效价增高。但是治疗这些病毒性疾病，需要做这些检查的不多，只有流感病毒例外，因为现在已有特异性抗流感药物，感染已由实验室检查确定的病人，更易用药。

咽炎可能是**Epstein-Barr 病毒**（第 371 章）或**巨细胞病毒**（第 370 章）感染所致系统性病毒病的一部分；喉炎和支气管炎则可见于**麻疹病毒**感染时（第 365 章）。上呼吸道感染以鼻卡他（鼻炎）（coryza）为主时，一般即称**感冒**（common cold）（第 359 章）。如感染的是流感病毒，则对由此所致发热和系统症候的急性呼吸道感染称为**流感**（influenuza）（第 363 章）。

发生率和患病率

多数儿童和成人每年都会经历 3 ~ 5 次上呼吸道病毒感染。哮吼是婴幼儿的严重疾病，发病高峰在生后第 2 年，每年每 1000 名儿童中可达 47 例，4 ~ 5 岁时减至 15 例。

流行病学

病毒性咽炎、喉炎、哮吼和支气管炎全年皆可发生，与各种病毒的流行情况平行。呼吸道合胞病毒、流感 A 或 B 病毒和 1 型副流感病毒以流行方式出现，主要在晚秋和冬、春季（表 360-3）。其他病毒为地方性发生或为散发性。呼吸道病毒感染主要是通过人际间的直接接触而传播，其次是通过传染性气溶胶和污染物。

临床表现

病毒性咽炎

急性病毒性咽炎（acuteviralpharyngitis）的特征是

表 360-1

引起咽炎、喉炎、哮吼和支气管炎的病毒

病毒	血清型
流感病毒	A 型，B 型
副流感病毒	1，2，3 型
呼吸道合胞病毒	A，B1，B2 亚群
腺病毒	1，2，3，4，5，6，7 型（及其他）
冠状病毒	229E，OC43 型（及其他）
鼻病毒	所有（百种以上）或大部分血清型
肠道病毒	75 种以上血清型中至少有些可作病原
单纯疱疹病毒	1 型

表 360-2
引起咽炎、喉炎、哮吼和支气管炎的病毒相对重要性

病毒	在有关疾病中的发生情况*			
	咽炎	喉炎	哮吼	支气管炎
流感 A	++++	++++	+	++++
B	++	++		++
副流感 1	++	++	++++	++
2	+	+	+++	+
3	++	++	++++	++
呼吸道合胞病毒	+		+	+++
腺病毒	++++	++		++
冠状病毒	+	+		+++
鼻病毒	++	+		+
肠道病毒	+			
单纯疱疹病毒	+	±	±	±

*重要性从小(+)到大(++++),空白为可能性极小。

咽部刺痒、疼痛,但吞咽痛不是突出或常有症状。病毒性咽炎时咽下困难也不多见。咳嗽亦非急性病毒性咽炎的特征。咽部潮红和淋巴结压痛可能是仅有体征。发热、违和常见于流感和腺病毒感染时,其他呼吸道病毒感染时皆不多见。腺病毒咽炎可能伴有结膜炎。渗出性扁桃体炎(exudative tonsillitis)可见于腺病毒感染,与EB病毒感染有关的传染性单核细胞增多症、疱疹性咽炎(可能有水疱或小溃疡)以及链球菌性咽炎时。老人单纯疱疹病毒性气管支气管炎(tracheobronchitis)可以支气管痉挛出现。

病毒性喉炎

急性病毒性喉炎(acute viral laryngitis)时,声音嘶哑突出,伴有说话困难、清理呼吸道分泌物时疼痛,并常有发热,具体情况亦视感染的病毒而异。咳嗽、咽炎亦可有之。检查可见喉发红、水肿,局部淋巴结轻度肿大和压痛。听诊可闻喘鸣。

病毒性哮吼

哮吼(croup)的临床特征是吸气性喘鸣、声音嘶哑和顽固性咳嗽等三联征,反映喉的急性剧烈水肿和黏液性渗出性分泌物,以及上气道声门下的部分阻塞。症状发生急迫,伴有发热、咳嗽、呼吸急促和喘息。胸壁亦可出现回缩。但不致发生咯血。两肺听诊可有干鸣、啰音及喘鸣音,单独或偕同出现。颈部放射线检查可见声门下狭窄,胸片两肺充气过度。无并发症病例以上症候可望于数日后消失,但有些患儿发生呼吸衰竭和肺炎。多次发生哮吼的儿童,青少年或成年后可能出现支气管反应亢进和末梢气道梗阻。

病毒性支气管炎

急性病毒性支气管炎(acute viral bronchitis)的主要症候是咳嗽(有时有痰)和发热。痰稍呈黏液样或为水样白痰。其他症候如声音嘶哑、非胸膜炎性胸骨下疼痛、不适、干鸣和啰音等。胸片可见血管影像增强,但无肺浸润。与流感及冠状病毒感染有关的急性支气管炎,常以慢性支气管炎急性加剧出现。慢性呼吸道疾病的患者,病情更重。

治疗

抗病毒药

流感A和B以及单纯疱疹病毒感染已有抗病毒药可用(表360-4)。上呼吸道流感A/B病毒感染,起病48小时内以神经氨酸酶抑制剂扎那米韦(zanamivir;Relenza)或奥塞米(oseltamivir;Tamiflu)治疗,即可收效,前者剂量为10 mg每12小时吸入1次,疗程5日,后者为75 mg口服每日2次共5日。流感A病毒只对两种抗病毒药有效,即金刚乙胺(rimantadine;Flumadine)和金刚烷胺(amantadine;Symmetrel),剂量皆为100 mg每日2次共5日。金刚烷胺因常有中枢神经系统副作用,故稍逊一筹。最好是在流感病毒感染已由实验室检查证实时,再来用药。严重单纯疱疹病毒喉炎和喉气管支气管炎(laryngotracheobronchitis)可给一个疗程的阿昔洛韦(acyclovir;Zovirax)静脉注射(表360-4)。阿昔洛韦口服治疗急性单纯疱疹病毒性咽炎虽尚无对照研究,但症状特别严重的成

表 360-3
引起咽炎、喉炎、哮吼和支气管炎病毒的流行病学

流行性	地方性	散发性
1型副流感病毒*	3型副流感病毒	2型副流感病毒
A型流感病毒†	腺病毒	单纯疱疹病毒
B型流感病毒	冠状病毒	
呼吸道合胞病毒‡	鼻病毒	
	肠道病毒	

*通常隔年1次。
†通常每年流行,大流行约10年1次。
‡每年流行。

表 360-4

引起咽炎、喉炎、哮吼和支气管炎病毒的抗病毒药治疗

病毒	药物	剂量(疗程)	途径
A 型和 B 型流感病毒	扎那米韦	10 mg q12h 吸入共 5 日	吸入
	奥塞米韦	75 mg PO bid 共 5 日	口服
呼吸道合胞病毒	利巴韦林	20 mg/mL 溶液(吸入 12～18 小时;3～7 日)	气溶胶
单纯疱疹病毒*	阿昔洛韦	8 mg/kg q8h(7～10 日)	静注

* 单纯疱疹性喉气管支气管炎治疗为阿昔洛韦静脉注射。

人,亦可给药,剂量为 400 mg 每日 3 次共 7 日,或至严重症状消失。

对症治疗

对症治疗只需镇痛、补液和休息。持续咳嗽可用镇咳剂。咽炎时的咽痛及咽下困难,可作镇痛及补液治疗。不很重的哮吼,可让患儿在家卧床休息,并用一室内喷雾器。中等重度的哮吼患儿,肌肉注射 1 剂地塞米松(dexamethasone)(0.6 mg/kg)后,病情即可在 24 小时内减轻。●地塞米松口服疗效似与静脉注射相同。●但哮吼严重的患儿须住院,给予支持疗法,地塞米松,持续监护呼吸窘迫的发生。如有低氧血症,必须给氧;甚至在紫绀出现前即须给氧。消旋肾上腺素(racemic epinephrine)可使声门下水肿减轻。

抗生素

由于急性咽炎、喉炎、哮吼和急性支气管炎大多是病毒所致,故无需抗生素治疗。病毒性呼吸道病时不应用抗生素,因为用亦无效,还易助长对抗生素耐药的菌株出现。但是这些病毒性疾病如继发细菌感染(呼吸道流感病毒感染比其他病毒感染更易如此),仍应给予适当抗生素治疗。

预防

目前还只有 A 型和 B 型流感有安全有效的疫苗。高危群体除非由于卵蛋白过敏而需禁忌外,每年都应接种,以减少感染几率。成人为 0.5 mL 三角肌处注射。疫苗每年重制,只含近期二流行株和一 B 型流感株的血凝素(hemaglutinin)(即亚病毒粒子〈subvirion〉、裂解〈split〉或纯化疫苗)。建议接种对象是:65 岁以上老人,一切有心肺疾病的人,居住在长期疗养院所的人,获得性免疫缺陷综合征(AIDS)病人,以及广泛接触公众的从业人员如医生,护士,警察,消防人员等。

预后

除流感病毒外,其他呼吸道病毒所致急性咽炎、喉炎和支气管炎都是中度自限性疾病。与流感有关的咽炎、喉炎和支气管炎则常较严重而伴有细菌感染。单纯疱疹病毒性咽炎和喉气管支气管炎虽可很重,但很少死亡。成人少数哮吼,亦无死亡。已有心肺及其他慢性病的成人发生病毒性呼吸道感染,须住院和终致死亡的风险较高。

今后展望

诊断咽炎、喉炎、哮吼和支气管炎可能感染的病毒,需有快速而经济实惠、特异性和敏感性都很高的检测技术,对流感、副流感病毒,呼吸道合胞病毒,疱疹病毒来说,这样的诊断技术是有的。因此对它们来说,迫切需要的是更有效的抗病毒药物。由于在呼吸道病毒感染中,又以流感和呼吸道合胞病毒感染最为突出,因此新药开发应把它们放在更优先地位。但是同时也须强调的是,呼吸道合胞病毒疫苗的开发,也应放在最优先的地位,而在过去 30 年中却被疏忽了。

A 级论证文献

❶Cruz MN, Stewart G, Rosenberg N. Use of dexamethasone in the outpatient management of acute laryngotra-

cheitis. Pediatrics, 1995, 96: 220 - 223.
作者等的经验证明:病情中度的急性支气管炎患儿,门诊肌注1剂地塞米松,即可使病情在24小时内减轻。

❷Donaldson D, Poleski D, Knipple E, et al. Intramuscular versus oral dexamethasone for the treatment of moderate-to-severe croup: A randomized, double-blind trial. Acad Emerg Med, 2003, 10: 16 - 21.
地塞米松肌肉注射与口服,治疗中至重度哮吼的随机双盲试验,证明二者疗效相当。

推荐阅读

Glezen WP, Greenberg SB, Atmar RL, et al. Impact of respiratory virus infections on persons with chronic underlying conditions. JAMA, 2000, 283: 499 - 505.
慢性病患者可因呼吸道病毒感染激起严重并发症。

McGinn TG, Deluca J, Ahlawat SK, et al. Validation and modification of streptococcal pharyngitis clinical prediction rules. Mayo Clin Proc, 2003, 78: 289 - 293.
作者等为链球菌性咽炎提出的预测规律大致切实可靠。

Vabret A, Mourez T, Gouarin S, et al. An outbreak of coronavirus OC43 respiratory infection in Normandy, France. Clin Infect Dis, 2003, 36: 985 - 989.
报道法国诺曼底的一次冠状病毒OC43呼吸道感染暴发性流行,501例急性呼吸道病中,40例经RT-PCR检出冠状病毒感染,其中约1/3病例有咽炎。

Woo PC, Young K, Tsang KWT, et al. Adult croup: A rare but more severe condition. Respiration, 2000, 67: 684 - 688.
成人哮吼罕见,但也更严重。报道一例由副流感病毒3型所致非致死性哮吼并复习有关文献。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,黎鉴泉,闫蓉 校)

第361章
呼吸道合胞病毒

Edward E Walsh

定义

呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus)所致疾病每年秋、冬和早春流行。自1957年发现呼吸道合胞病毒(RSV)以来,现知它是婴儿细支气管炎(bronchiolitis)和肺炎最重要的单项病原,也是较大儿童和青年上呼吸道病的常见病原。此外,RSV还可在老人、已有心肺疾患的成人和免疫功能高度障碍者中,引起严重呼吸道感染。

病原

RSV是副黏病毒科(family *Paramyxoviridae*)肺病毒属(genus *Pneumovirus*)的有包膜病毒。单链负极性RNA编码的11种蛋白,8种已在纯净病毒体中发现。从脂质双层伸出的三跨膜糖蛋白(three transmembrane glycoprotein)(附着蛋白G,融合蛋白F和SH蛋白)包围三个与基因组络合的核壳蛋白(N,P,聚合酶)。还有两种蛋白(M,M2)是与病毒包膜相关的。两种非结构蛋白(NS1和NS2)阻断干扰素-α的抗病毒作用。中和抗体作用于F和G糖蛋白,F、N和M2则是胞毒性T细胞的作用对象。根据G蛋白抗原性的不同,可以分出两大类(A,B),每一大类又各有4~5个亚类。

流行病学

与流感一样,RSV也是每年都在世界各地流行。美国的流行一般是晚秋从南部诸州开始,很快向北发展,高峰在2、3月份的寒冷季节。RSV每年在美国导致90 000人住院,美国婴儿中约60%细支气管炎和25%肺炎是RSV引起的。半数以上婴儿,生后第1年内即可受染,其余亦在次年受染。家庭研究提示是学龄儿童把RSV带回家,向父母及弟妹传播,感染率分别为43%和62%。像鼻病毒一样(第359章),RSV传播主要是通过呼吸道分泌的大颗粒污染物的直接接触,这与流感病毒以气溶胶化为主的传播方式不同。

受染婴儿约0.5%须住院治疗,早产、先天性心脏异常、支气管肺发育不良和免疫功能抑制等,都可使病情加剧。住院最多的是1~6月龄幼婴,中位数2月龄。生后1月内,来自母体的抗体似有保护作用,故发生严重呼吸症状者不多,只是这种受惠为时甚短。复感终生可见,但除有心肺疾患者外,病情一般不重,需要住院的不多。

虽然在成人中很少考虑RSV,但在某些群体中,RSV感染可能甚为严重。英国一项研究指出:45岁以上的人发生须就医求治的呼吸道疾病中,17%是RSV引起的。如成人社会获得的肺炎中,RSV就是相对常见的病原,据一项大规模研究,仅次于肺炎球菌和流感而居第三位。老人风险似最高,故养老院中常有流行。社区老人中,冬季因心肺情况恶化而需住院的病人,约10%与RSV感染有关。免疫功能高度障碍的成人,如接受骨髓移植和因急性白血病进行胞毒性化疗的患者,RSV感染的发病率与死亡率均极高。

流行期间,两类RSV一般都进入流行,但通常皆以A类病毒株为主,住院患婴中,病情也较重。有迹象提示:单由病毒株变异还不能解释复感的发生。经过一定时间,能对RSV产生部分免疫,表现为对感染和

发病的抵抗力。实验研究提示临床症候是由免疫病理学机制(主要来自辅助性T细胞)和细胞因子造成的。

临床表现

经过2～8天潜伏期后,原来感染的婴儿即发生上呼吸道症状:结膜充血,黏液脓性鼻分泌物,咳嗽,低烧(38℃)等,皆为典型表现,与其他呼吸道感染无异。中耳炎常见,一般皆与细菌有关。数日后,约25%～50%婴儿出现下呼吸道症状。随着病情的发展,可有咳嗽、喘息、呼吸急促、动用呼吸辅助肌、肋间肌退缩和发绀等症候。肺部检查最常见的体征是呼气性喘息、干鸣和细啰音。极幼婴儿可能突发呼吸停止。素称健康的儿童,住院期间死亡率约1%,有心脏病的患儿可达37%。胸片最常见的改变是充气过度和弥漫性间质性肺炎。浸润常为广泛性,实变约见于1/4病例。

呼吸道分泌物中排出病毒约7～10日,但免疫功能障碍(即感染人免疫缺陷综合征病毒)的婴儿,可能排毒1月以上。值得注意的是,临床症状与长期排放病毒未必有关。同时感染其他呼吸道病毒亦非罕见,但与临床情况无关。如伴有细菌感染,最常分离到的细菌是肺炎球菌和流感杆菌,应予抗生素治疗。下呼吸道感染的长期后遗症有儿时哮喘,但RSV感染和变应性体质从中起到多大作用,仍未明了。

正常成人病情一般持续9日,表现为流涕、咽炎和低烧,病毒排放时间平均3日。老人RSV感染可有咳嗽、呼吸困难、发热、喘息,有时可至呼吸衰竭。成人最易发生严重感染的情况是:高龄体虚,原有慢性阻塞性肺病或充血性心力衰竭,以及严重免疫功能障碍者。养老院中发生率不一,平均10%～15%。约1/3病人有啰音和喘息,约10%经胸片证实有肺炎存在。居住在社区的老人,每年发作率5%～10%,感染能引起肺炎,使原有充血性心力衰竭加剧,或引起慢性支气管炎。

接受骨髓移植和急性白血病患者,约10%冬季确诊RSV感染。病情以上呼吸道症状开始,常发展至下呼吸道。骨髓移植前发生RSV感染的,约半数病例将发生肺炎,死亡率可达90%。需要提及的是,在这个群体中,由此所致死亡率还稍高于流感病毒性肺炎。胸片可见弥漫性间质和肺泡浸润。提示RSV感染,有一实用线索,即放射线检查几皆能发现鼻窦炎。上呼吸道症状的存在,则可与巨细胞病毒肺炎鉴别。

诊断

儿科临床根据流行季节的典型症状,即可提示诊断。成人往往从未想到这一诊断。由于RSV感染的临床症候,与其他感染性病原所致呼吸道疾病无异,故须由实验室检查确诊,特别是拟予抗病毒药治疗时。婴儿中病毒培养的敏感性约75%。快速诊断可由呼吸道分泌物检测病毒抗原或RNA。免疫荧光法(IF)亦应用甚广,敏感性约80%,已有商品供应的酶免疫试验(EIA)敏感性和特异性皆逊于IF。血清学诊断亦可行,但无助于及时处理。反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)比培养敏感,但尚未面市。用于正常成人的诊断试验,除血清学检查外,敏感性均较低,病毒培养阳性率约50%,IF及EIA检测抗原阳性率不到10%。免疫障碍成人,咽拭EIA检测RSV抗原,敏感性只有15%,但如由支气管肺泡灌洗取样,敏感性可达90%。

治疗

住院婴儿的治疗为补液、给氧、扩支气管剂和特异性抗病毒药。重病患婴常已脱水,应由静脉补液。缺氧婴儿都应给氧。扩支气管剂如沙丁胺醇(salbutamol)雾化吸入的疗效不一,有些婴儿是能收效的。糖皮质激素则未发现有何效益。特异性抗病毒药治疗方面,目前还只限于利巴韦林(ribavirin)(三氮唑核苷)吸入,本品为核苷同类物,对几种RNA病毒有效。利巴韦林以气溶胶方式给予,一般每日4次,每次4小时,疗程3～5日,亦可应用较长时间。但大剂量短程(2小时每日3次)吸入,据称亦有同效。有些安慰剂对照临床试验证明可使呼吸道症状及缺氧消失更快。多数患婴皆无需治疗,但对可能发生严重病变的高危患婴和病情已甚危重的患婴,可能仍需利巴韦林治疗。利巴韦林对成人严重RSV病疗效如何,尚未见到安慰剂对照研究,但对免疫缺陷成人的RSV肺炎,个案报道似有裨益,特别是在发生呼吸衰竭前用药。此外,已有心肺疾病和早产等高危婴儿,预防性应用高效价RSV免疫球蛋白或人源单克隆抗体(humanized monoclonal antibody)(静注)亦已证明有益。单克隆抗体加利巴韦林吸入用于免疫抑制成人RSV肺炎的治疗似亦有益。

预防

严格执行规范的感染控制原则(如戴手套,穿隔离衣,勤洗手),可使院内传播大为减少。RSV 尚无预防疫苗,但灭活提纯亚单位和减毒活疫苗已在临床试用。

推荐阅读

Committee on Infectious Diseases and committee on Fetus and Newborn. Prevention of respiratory syncytial virus infections: Indications for the use of palivizumab and update on the use of RSV-IVIG. Pediatrics, 1998, 102: 1211 - 1216.

美国传染病委员会和胎儿及新生儿委员会为高危婴儿呼吸道合胞病毒感染提出的免疫球蛋白预防方案。

Dowell SF, Anderson LJ, Gary HE, et al. Respiratory syncytial virus is an important cause of community-acquired lower respiratory infection among hospitalized adults. J Infect Dis, 1996, 174: 456 - 462.

临床流行病学研究证明:呼吸道合胞病毒是住院成人中社区获得性下呼吸道感染的重要病原。

Englund JA, Piedra PA, Whimbey E. Prevention and treatment of respiratory syncytial virus and parainfluenza viruses in immunocompromised patients. Am J Med, 1997, 104: 61 - 70.

复习文献,讨论免疫功能障碍成人 RSV 感染的治疗。

Falsey AR, Cunningham CK, Barker WH, et al. Respiratory syncytial virus and influenza A infections in the hospitalized elderly. J Infect Dis, 1995, 172: 389 - 394.

心肺功能不良的老年住院患者中 RSV 及流感病毒感染的前瞻性评述。

Falsey AR, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in adults. Clin Microbiol Rev, 2000, 13: 371 - 384.

有关成人呼吸道合胞病毒感染的综述,包括流行病学,临床表现,免疫学,治疗,疫苗开发前景等。

Thompson WW, Shay DK, Weintranb E, et al. Mortality associated with respiratory syncytial virus in the United States. JAMA, 2003, 289: 179 - 186.

流感和 RSV 流行病学研究,分析美国与 RSV 有关的死亡统计。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,黎鉴泉,闫蓉 校)

第362章 副流感病毒病

Edward E Walsh

定义

副流感病毒(parainfuenza viruses)是很多呼吸道疾病的重要病原,引起的综合征自感冒至中耳炎以至严重哮吼、细支气管炎和肺炎不等。年龄较大的儿童和成人,病变常限于上呼吸道,但免疫缺陷宿主则可发生致死性呼吸衰竭。

病原

副流感病毒是有包膜单链无节段RNA病毒,属副黏病毒科(family *Paramyxoviridae*),与麻疹、腮腺炎及呼吸道合胞病毒(RSV)等,同属一科。基因组编码的6种结构蛋白中,血凝素-神经氨酸酶(HN)与融合蛋白标记物(F)皆在双层脂包膜上,包围螺旋核壳-RNA复合体。介导病毒对哺乳动物易感细胞附着与进入的两种表面蛋白,抗原性能稳定已保持30年以上。

人副流感病毒有4个血清型,即1~4型,4型又有两个血清亚群(A与B)。此外,副流感病毒还有很多动物株,如牛的航海热病毒(shipping fever virus)和鸡的新城鸡瘟病毒(Newcastle disease virus),都是可使家畜(禽)业遭受重大经济损失的重要病原。但它们对人类皆无致病作用。

流行病学

副流感病毒广泛存在,分布遍及世界。传播主要是通过大颗粒污染物和密切的人际接触,但4种血清型的流行病学特征都还有些差异。

多年以来,副流感病毒活动都显示出地方性和流行性特征(表362-1)。副流感病毒原发感染,生后不久即可发生,不同血清型感染的好发年龄和临床症候不尽相同,但重合亦甚明显,因此不能根据临床和流行病学情况作出特异性病原诊断。各血清型副流感病毒中,首先对婴儿感染的是3型,生后1年内,50%以上皆有感染的血清学证据。3型副流感病毒在这个最年幼的年龄段中,是仅次于RSV而为细支气管炎和肺炎居第二位的重要病原。1型和2型副流感病毒感染发生较后,见于2~6岁幼儿,1型的流行病学特征是两年一次,流行于奇数年份的秋季,感染高峰在1~2岁间,主要症候为哮吼。1型和2型流感病毒在最年幼婴儿中感染率较低,提示来自母体的抗体有保护作用,这与3型副流感病毒不同,母体抗体对此保护作用有限。原发感染后,对同型复感有一较短免疫期,以后到儿童时期常有复感,说明免疫是不持久的。

表362-1

副流感病毒表现型

血清型	症候	季节	说明
1	流行性哮吼	奇数年份和秋天	自1970年以来
2	流行性哮吼	秋季或初冬	预测性不如1型,范围也较小
3	流行性支气管炎和肺炎	冬末春初	近期流行,常在流感季节之后,病毒全年低水平
4	不详	?	轻病,常未发现

临床表现

副流感病毒原发感染的临床症候,视年龄和血清型而异,但重合也很明显。原有内科情况如心肺及免疫病变,对病情轻重也有影响。一般说来,1、2 型副流感病毒是与哮吼有关,而 3 型则常为细支气管炎及肺炎。哮吼的其他病原还有 A 型流感病毒与 RSV。

感染常以上呼吸道症候开始,主要如鼻卡他、流涕、咽炎和低烧,但无颈淋巴结肿大。约 15% 病例有下呼吸道病发生。发生哮吼的患儿,咳声粗大(故称哮吼),出现明显的吸气性喘息,呼吸困难而窘迫。后者可能是痉挛性的,系声门下发炎和水肿所致。轻至中度病变时,症状持续 3 ~ 5 日,但实很难预计,甚至可能突然陷于呼吸衰竭。住院婴儿普遍都有缺氧,约半数有碳酸过多。喘息严重时,须与 B 型流感杆菌所致会厌炎鉴别(第 314 章),对此侧位颈片即有提示作用,可见声门上水肿和狭窄,而非会厌肿胀。3 型副流感病毒虽然也能引起哮吼,但更常引起的是一些与 RSV 无异的疾病:气管支气管炎,细支气管炎,肺炎等。咳嗽、啰音、喘息、缺氧以及胸片上空气陷闭(air trapping)等皆常见。

副流感病毒复感时病情较轻,正常儿童和成人一般是引起感冒症状。但与 RSV 的情况相似,有些成人可能发生重病。养老院中有过流行报道,肺炎发生率甚高;免疫功能障碍儿童和成人,则可发生严重肺炎。在一份接受骨髓移植的逾 1000 例报告中,61 例确定为副流感病毒感染的病例中,44% 为肺炎,27% 死亡,患者大多都有上述上呼吸道症状,这对本组病例中副流感病毒肺炎与巨细胞病毒肺炎的鉴别,甚有助益。免疫抑制者中的副流感病毒感染,很多都是在院内获致的。与RSV感染相似,副流感病毒肺炎病情最重和 90% 的死亡,都是在移植后 100 日内发生的,这也是淋巴细胞缺乏最突出的时段。最常见的症状是发热、咳嗽、呼吸急促和咯痰,胸片最常见的改变是两侧肺浸润。

诊断

临床医师虽可根据临床和流行病学背景想到副流感病毒,特异性诊断则须由呼吸道分泌物中分离到病毒或检出病毒抗原。猴肾及人胚肾细胞培养最适于副流感病毒的生长,一般 5 ~ 10 日即可获结果,但 4 型病毒须培养 3 周。间接免疫荧光试验亦可用于抗原的快速测试,特异性虽好,但敏感性不如培养。诊断成人副流感病毒感染,可能比儿童更难,但发生肺炎的骨髓移植受体,常能由其鼻、咽分泌物中发现病毒,由支气管肺泡取样,一般亦能检出。

治疗和预防

目前对副流感病毒尚无特异性抗病毒药物。已获准用于 RSV 感染的气溶胶化利巴韦林(ribavirin),体外试验对副流感病毒亦有作用。非对照研究提示:利巴韦林治疗免疫障碍儿童和成人的严重副流感病毒肺炎,剂量 20 mg/mL 每日 12 ~ 20 小时,持续 7 ~ 14 日,可能获益。

治疗儿童哮吼,一般情况下为气雾加给氧。气溶胶化支气管扩张剂(消旋肾上腺素)虽亦有益,但为时短暂,皮质激素的应用仍有争议。抗生素则只宜用于确已合并细菌感染时,而这样的情况实不多见。以减毒活疫苗预防副流感病毒感染的免疫接种,现正研究中。

推荐阅读

Hall CB. Rsepiratory! syncytial virus and parainfluenza virus. N Engl J Med, 2001, 344: 1917 - 1928.
呼吸道合胞病毒和副流感病毒综述,对流行病学和临床病变论述甚详。

Henrickson RJ. Parainfluenza virus. Clinical Microbiology Review, 2003, 16: 242 - 264.
有关副流感病毒的实用综述。

Lewis VA, Champlin B, Englund J, et al. Respiratory disease due to parainfluenza virus in adult bone marrow transplant recipients. Clin Infect Dis, 1996, 23: 1033 - 1037.
有关骨髓移植受体中副流感病毒感染的临床报道。

Marx A, Gary HE, Marston BJ, et al. Parainfluenza vitus infection among adults hospitalized for lower respiratory tract infection. Clin Infevt Dis, 1999, 29: 134 - 140.

非免疫缺陷成人因下呼吸道感染而住院的病人中,严重副流感病毒感染的流行病学研究和临床特征。

Marx A, Torok TJ, Holman RC, et al. Pediatric hospitalizations for croup (laryngotracheobronchitis): Biennial increases associated with human parainfluenza virus 1 epidemics. J Infect Dis, 1997, 176:1423 - 1427.
儿科因哮吼(喉气管支气管炎)而住院的人数,每2年增长一次,与人1型副流感病毒的流行有关,本文报道1979—1993年间美国副流感病毒感染的流行病学及其伴随的临床情况。

Reed G, Jewett PH, Thompson J, et al. Epidemiology and clinical impact of parainfluenza virus infections in otherwise healthy infants and young children <5 years old. J Infect Dis, 1997, 175:807 - 813.
本文报道某医疗中心20年来见到的5岁以下门诊婴幼儿中副流感病毒感染的流行病学和临床特征。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,黎鉴泉,闫蓉 校)



第 363 章
流　感

Frederick G. Hayden

流感(influenza)是急性发热性呼吸道疾病,每年都有不同程度的流行。作为病原体的流感病毒感染呼吸道,传染性极高,一般在起病早期系统症状即甚突出。流感病毒对成人能引起不同临床症候,包括普通感冒、咽炎、气管支气管炎和肺炎。另一方面,其他呼吸道病毒如腺病毒(adenovirus)、呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus)所致感染,亦可出现流感症候。A 型流感病毒能引起世界性流行(大流行),20 世纪中已发生过 4 次(表 363-1)。1918—1919 年间的大流行,在美国至少造成 50 万人死亡,全球死于此次大流行的人数达 4000 万以上。流感流行带来巨大发病率和经济损失,并常造成大量人员死亡。近来的历次流行单在美国死于呼吸和循环衰竭的平均就在36 000例以上,以此住院者达114 000人次。

病原

流感病毒属正黏病毒科(family *Orthomyxoviridae*),按其内、外蛋白的抗原性,可分为 3 型(A,B,C)(表 363-2)。病毒体(virion)为中等大小有包膜多形颗粒,外覆两种类型的表面糖蛋白刺突,即血凝素(H 或 HA)与神经氨酸酶(N 或 NA)。外膜为一脂质双层,其下即为包围分节段病毒基因组的基质(M1)蛋白。基因组有 8 个单链 RNA 段。C 型流感病毒为 7 个节段,只有一种表面糖蛋白。B 型和 C 型流感病毒是人类病原体,A 型病毒则能感染多种动物,包括鸟类、马、猪和海洋哺乳动物。A 型流感病毒还可按其 HA 和 NA 糖蛋白再分出亚型。同一亚型内的各病毒株,则由部位、取样数和分离年份来鉴定。现已从人类 A 型流感病毒中,发现 3 种血凝素(H1,H2,H3),两种神经氨酸酶(N1,N2)。此外,1997 年在香港,2001 年又在中国华南地区发现一种由禽类 H5N1 亚型病毒引起的人类严重疾病。

流行病学

抗原变异

流感病毒在抗原变异程度、流行表现和社会流行期间造成的大量死亡等方面,在呼吸道病毒中都是很独特的。流感在人间流行不断,部分即由于表面糖蛋白抗原性的改变。HA 抗体能中和病毒传染性,因此是免疫的主要决定因素。抗 NA 抗体限制病毒复制,而使感染减轻。变异可使抗原性发生相对为小的改变(抗原漂移),也可能是重大改变(抗原转变)。B 型流感发生的抗原变异比 A 型少得多,C 型流感可能不发生变异。

抗原漂移(antigenicdrift)是指A型和B型病毒内屡见(每年或几年一次)的小改变,如原先的H3N2变

表 363-1

与大流行有关的 A 型流感病毒的抗原亚型

年份	间隔(年数)	命名	表面蛋白抗原性改变情况*	大流行程度
1889	?	H3N?	H + + + N?	重
1918	18	H1N1†	H + + + N + + +	极重
1957	39	H2N2	H + + + N + + +	重
1968	11	H3N2	H + + + N −	中‡
1977	9	H1N1	H + + + N + + +	微不足道§

* 与此前或同时流行的病毒比较:+ = 轻微改变;+ + = 中度改变;+ + + = 大改变;− = 无改变

† 前称 H0N1(猪病毒原型)或 Hsw1N1。

‡ 群体对 N2 神经氨酸酶有些免疫。

§ 群体中免疫大多是由于此前感染过早先流行的抗原性相同的病毒;主要累及 1957 年以后出生的人。

表 363-2

流感病毒蛋白

命名	位置(每病毒体大致数)	功能	其他
血凝素(HA)	表面(500)	细胞附着和进入;融合作用	亚型及株特异性抗原
神经氨酸酶(NA)	表面(100)	病毒释出;酶活动	亚型及株特异性抗原;扎那米韦、GS 4071 作用位点
膜或 M1 基质	内部(3000)	包膜主要结构蛋白;病毒体组装	型特异性抗原
M2	表面(20~60)	病毒脱壳和组装;离子通道	金刚烷胺/金刚乙胺作用位点
核蛋白(NP)	内部(1000)	与 RNA 及聚合酶蛋白有关	型特异性抗原
聚合酶(PB1,PB2,PA)	内部(30~60)	RNA 复制与转录	利巴韦林可能作用位点
NSI	非结构性(受染细胞)	调节病毒复制和转录	对抗干扰素
NEP	内部(130~200)	核输出因子	前称 NS2

仿 Lamb RA, King RM: Orthomyxoviridae. In Fields BN, Knipe DM, Howley PM (eds): Fields Virology, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996, p 1355.

种 A/爱知/68,经连续漂移形成的流行株,包括近来流行的 A/福建/411/2002 样病毒。抗原漂移是为 HA 编码的 RNA 节段点突变积累造成的,突变使得 HA 上 5 个抗原位点中至少有 1 处发生氨基酸取代。免疫学选择使新变种比旧种更易传播,因为群体中对新病毒的抗体水平较低。

抗原转变(antigenic shift)是出现新的 HA 或 HA 与 NA 糖蛋白 A 型流感病毒,也可能是已消失数十年的病毒再次出现。由于人群对新病毒株没有免疫性,故能由新毒力株引起大流行(表 363-1)。对一种亚型的免疫,不能对另一亚型提供交叉免疫。现在对造成大流行的新株来源及其再次循环的发生基础,仍未完全明了。两种流感病毒同时感染一个细胞,基因段可能发生重配(reassortment)。动物(特别是水鸟类) A 型流感病毒至少有 15 种 HA 和 9 种 NA,成为人类大流行株的贮库或新基因。虽然禽流感病毒一般不直接感染人类,但禽流感病毒 H5N1,H9N2,H7N7 亚型病毒由鸟向人类传播则已证实。此外,大流行即将发生前,1918 病毒 HA 和 NA 基因还可进入人类或猪的病毒(来自鸟类)。

表 363-3

城市流感流行期间各年龄段发病情况和死亡率

年龄(岁)	每百人中就医人数	每万人中 ARD 住院人数	每万人中 P+I 死亡率
<5	28	43	3
5~14	14	5	1
15~44	10	8	1
45~54	9	13	10
55~65	10	21	10
≥65	—	73	104

ARD=急性呼吸道病;P+I=肺炎和流感;—=不详。

仿 Glezen WP. Anatomy of an urban influenza epidemic. In Hannoun C, Kendal AP, Klenk HD, et al (eds). Opinions for the Control of Inluenza Ⅱ. Amsterdam Elsevier Science, 1993, p 12.

流感流行(非大流行期流行)

"流行"(epidemic)是指流感在某一地区的暴发性出现。在一个社会里,A 型流感病毒感染的流行具有一些典型特征。一般都是突如其来的,2~3 周内迅速到达高峰,持续 6~10 周。学龄儿童中发热性呼吸道疾病的增多,常为社会暴发流感的最先表现。很快继以成人发病,约 1 周后,因流感相关并发症而住院的病人数增多。每次重大流行时,高危人群的住院率都会增加 2~5 倍(表 363-3)。缺课和缺勤人数增

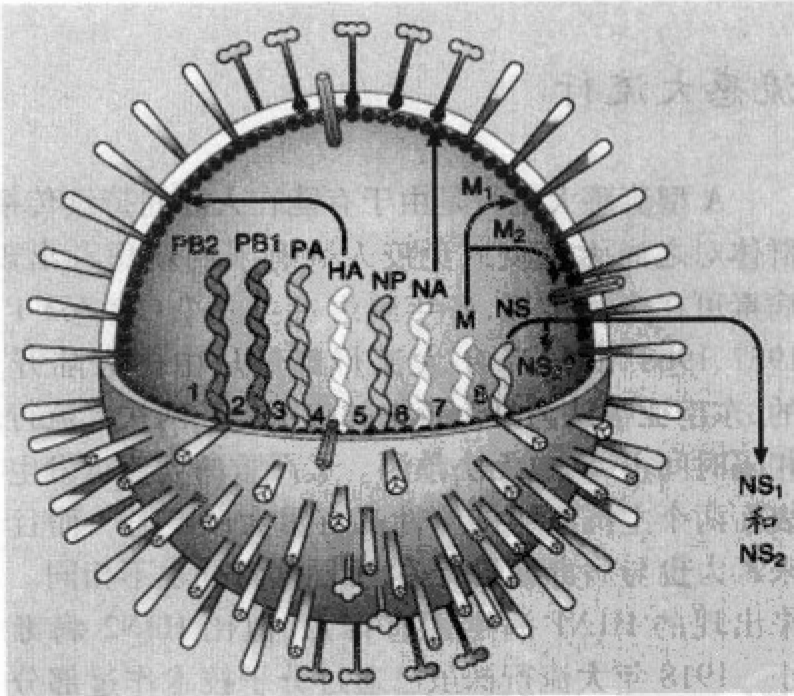


图 363-1 流感病毒结构图解。病毒 RNA 8 个节段都在包膜和基质(M1)壳内,分别为构成病毒的 1 个以上蛋白编码,或调节其在细胞内的复制。它们各自的可能功能见表 363-2。(Robert G. Webster 博士惠赠。)

加，死于肺炎和流感者增多，老人尤甚（表363-3），并可成为流感活动的高度特异性指标。

在温带，流感流行几皆在冬季，但在热带可以全年发生。流动人口（陆地或船上）和部门中夏季也能发生流行，特别是已有漂移变种出现后。流感流行时间常有地区性差异，有些社区或地区可能发生重大流行，而另一些地区则未见任何活动迹象。流行期间的发病率一般平均10%～20%。在封闭性群体如医疗机构、养老院和某些高度易感年龄群体中，发病率高达40%～50%亦非鲜见。近年来发现：同一亚型的两个不同株、两个不同A型流感亚型（H1N1和H3N2）或A型和B型两种流感病毒，可能同时流行。还可能同时出现A型流感和呼吸道合胞病毒（RSV）的暴发性流行。一次季节性流行终末时的流行株，可能就是下次季节性流行的病原，即所谓前波现象（herald wave phenomenon）。此外，除了流感流行与季节较冷的关系外，现在对流行究竟是如何发生的，以后又在一些易感者尚未受感染的情况下流行渐少和停止，仍未充分明了。

肺炎（P）与流感（I）相关性死亡每年都在波动，以冬季最高。当P+I死亡数超过预期值，就是由于A型（偶为B型）流感病毒或呼吸道合胞病毒活动所致。死亡人数虽以大流行时最高，但一般流行时累计死亡总数亦甚可观。P+I死亡85%以上发生在65岁以上老人（表363-3）。其他心肺和慢性病在流感流行后死亡率也会增加，因此与流感相关的总体死亡率要比P+I死亡率高出约2～4倍。

流感大流行

A型流感大流行是由于有能在人际间持续传播、群体对之尚无免疫或免疫人数有限的新病毒出现。病毒可在全球传播，各年龄组皆可受染（表363-1）。1957、1968和1977年大流行都是从中国大陆开始的，东南亚被认为是流行株的集中处。两次大流行的相隔时间不一，也无法预测。最严重的大流行发生在表面两个主抗原的抗原性都有重大改变时。而且看来毒力也与病毒编码有关，不同病毒株也不相同。近来出现的H1N1病毒固有毒力，似比H3N2病毒为小。1918年大流行株虽已通过分子技术作过部分测序，但对它的独特毒力存在原因，仍未肯定。经过一次以上大流行的洗礼，群体中免疫水平增高。以后一些年内，即由亚型内抗原性漂移的病毒株反复流行。特定亚型内变种在人间流通10～40年后，群体对该亚型内所有变种都已拥有很高免疫性，也为新病毒的出现做好了准备。

发病机制和病理

流感病毒感染通过含病毒的呼吸道分泌物在人际间传播。小颗粒气溶胶可能是最重要的，但也能以其他方式传播，如污染物等。几乎所有呼吸道内衬细胞，都能支持病毒复制。病毒一旦在呼吸道上皮立足，就会通过连续复制，感染大量细胞，而使纤毛上皮受到破坏。潜伏期1～4日，平均2日。呼吸道标本中病毒量与病情轻重相关，提示致病的主要机制是病毒造成的细胞死亡。血液和呼吸道分泌物中促炎性细胞因子如干扰素-α、白介素-6、肿瘤坏死因子-α等水平增高，可能与系统症状和发热有关。H5N1香港病毒对人类的致病性，与一种非结构基因变种（NS1）有关，它既能造成对干扰素和肿瘤坏死因子-α的抗性，还能增加促炎细胞因子的产生。病毒排放时间视年龄而异，成人一般持续3～5日，儿童常可延至2周。病毒血症及肺外播散甚少发生。无并发症流感病人，鼻和支气管活检可见纤毛柱状上皮脱失。单个细胞缩皱，核固缩（pyknosis），纤毛缺失。死亡病例肺内可见广泛出血，透明膜形成，但多形核白细胞（PMN）浸润则为数寥寥。由于菌丛改变，可致继发性细菌感染，支气管上皮破坏影响黏膜纤毛清理机制，PMN及肺泡巨噬细胞功能减低，有时肺泡内积液。

原发性流感病毒感染后第2周，开始出现中和、血凝抑制（HAI）、抗神经氨酸酶、补体结合、酶联免疫吸附（ELISA）和免疫荧光等抗体，4周时达到高峰。流感感染后呼吸道产生分泌性抗体，主要为IgA抗体，效价于14日时达到高峰。感染后1周还可出现细胞免疫。流感免疫似为亚型特异性，经久不衰。血清HAI效价>1:40，血清中和抗体>1:8，或鼻中和抗体>1:4，一般即有保护作用。

临床表现

流感综合征

流感的特征是：发热骤起，伴有发冷（或为明显寒战）、头痛、肌痛及周身不适。起病即以系统症状

为主,病情较重者可致虚脱。早期多以肌痛、头痛突出,轻重与发热高低相关。关节痛亦常见,其次为眼症状,如畏光、流泪、烧灼感、眼球活动时疼痛等,亦有助于诊断。呼吸道症状特别是干咳、流涕等,亦为起病时常见症状,但常为系统症状所掩盖。鼻塞、声音嘶哑及咽痛等亦常见。随着系统症状的减轻,呼吸道症状和改变即渐凸显。咳嗽最常见,亦足令人困扰,可伴有胸骨下不适或烧灼感。咳嗽、疲惫、违和等,可能持续数周,才会完全康复。

发热是病初最重要体征,常在12小时内,迅速增至38~40℃,伴有系统症状。发热一般为持续性,亦可为间歇性,特别是服用退热剂时。热退后,系统症状亦减轻。热程一般3日,亦可短至1日,或长至5日以上。双相热程亦偶见。发病早期患者呈中毒样,面红、皮肤发热而湿润。眼含水而发赤。鼻常有清涕。鼻、咽黏膜充血,但无渗出物。颈淋巴结小而有压痛。肺有短暂干鸣及局限性啰音者不到20%。

无论A型还是B型流感病毒,皆可发生以上症候。吸烟者发病多,病情也更重,儿童发病率高于成人。最高热度亦以儿童为甚,恶心、呕吐、腹痛等胃肠症状亦以儿童为多。妇女在妊娠中期和晚期更易发生流感并发症。有些感染人类免疫缺陷病毒(HIV)者,流感症状亦可持续较久,发生并发症的风险也较高。老人(≥60岁)中肌痛、咽痛和头痛虽发生较少,但肺并发症发生较多。C型流感病毒一般只引起散发性上呼吸道病或支气管炎。

呼吸道并发症

已发现3种肺综合征:原发性流感病毒性肺炎,继发性细菌性肺炎,混合性病毒与细菌性肺炎。A型和B型流感病毒感染时,还可发生其他呼吸道并发症,如慢性支气管炎、哮喘或囊状纤维变性加剧;幼儿中哮吼(喉气管支气管炎)(croup)及细支气管炎(bronchiolitis);中耳炎、鼻窦炎和偶见的腮腺炎、细菌性气管炎等。显见为无并发症的流感,亦常有气管支气管清理功能失常、气道反应亢进和小气道功能失常等症候,持续数周。还可能发生类似肺栓塞的症候,灌注扫描亦有暂时性改变。

原发性流感性肺炎主要见于原有心肺疾病、妊娠及免疫缺陷病人,报道病例中也有约40%未发现有何基础病变。患者在以典型流感起病后,发热、咳嗽、气促及发绀等即迅速发展,体检及胸片两侧皆有符合成人呼吸窘迫综合征(adult respiratory distress syndrome)的改变。血气分析显示明显缺氧。痰革兰染色可见大量PMN,细菌甚少。痰亦可为血性。痰及气管抽吸物做病毒培养,流感病毒效价甚高。抗生素治疗无益,抗病毒药治疗功效亦未肯定。

合并细菌感染的临床表现,常与原发性病毒性肺炎无异。患者以老人居多,或伴有慢性肺、心、代谢及其他疾病。典型流感症候后,可有一段1~4日的改善期。再度发热伴有细菌性肺炎症候,如咳嗽、咯痰、体检和胸片上的局限性实变区等。痰革兰染色及培养常为肺炎球菌、金黄色葡萄球菌及流感杆菌(参见细菌性疾病中有关篇章)。这类病人特异性抗生素治疗常有效验,但葡萄球菌感染可能毒力特剧,引起肺破坏性损害。侵袭性曲霉病(invasive aspergillosis)偶亦见于流感后。

此外,在流感流行期间,还有很多不很显著的病例,不能明确地归入某一类别。他们可能有病毒性气管支气管炎、较轻形式的局限性病毒性肺炎、混合性病毒和细菌性感染。很多人抗生素治疗有效。这类病例更易与肺炎支原体(*Mycoplasma pneumoniae*)而不是与其他细菌感染混淆。免疫功能障碍宿主包括器官移植受体和化疗中的急性白血病患者,流感后更易发生肺炎,死亡率也高。

肺外并发症

Reye综合征是A/B型流感病毒感染时人们熟知的肝和中枢神经系统(CNS)并发症,主要见于儿童,成人亦偶见,与应用水杨酸盐有关。呼吸道因感染带有毒素的金黄色葡萄球菌而发生中毒性休克综合征,亦有报道。A/B型流感病毒感染,皆可伴随脑膜炎球菌感染的流行。肌炎及腿肌压痛、血清肌酸激酶水平增高,发生不多,儿童中较为常见。弥漫性血管内凝血(DIC)以及与DIC或肌红蛋白尿有关的肾衰竭皆不常见。心肌炎及心包炎偶有报道。另如无菌性脑膜炎、脊髓炎、急性病期中脑病和流感后脑炎等,亦有记载。

诊断

个别病例的流感,可能与引起头痛、肌痛、发热、咳嗽等症状的很多其他病毒感染(偶为链球菌咽炎)无异。夏季肠道病毒即可引起类似临床症候,还有很

多其他感染包括呼吸道合胞病毒、副流感病毒和腺病毒的急性症候，皆可与流感相似。但如公卫管理部门发布某一社区发生A型和B型流感病毒感染流行的报告，则面对一位病情典型的患者，很可能就是流感病毒感染引起的症候。在这样的情况下，成人如有咳嗽、发热，则由实验室检查证实为流感的阳性预期值约80%。

发病第2～3日，流感病毒很快能由咽喉或鼻、痰分离到，通常不出48～72小时即可从细胞培养检出感染。呼吸道细胞或接种细胞培养（壳瓶）的免疫荧光测试，可使检测时间缩短。酶免疫法及神经氨酸酶为基础的测试法，用材皆已面市，可以迅速确定流感病毒感染，但对成人的敏感性可能有限（50%～70%），有时还不能区分流感的A和B型。由于有些检测法特异性不高，因此在非流感季节预测值很低。反转录－聚合酶链反应（RT-PCR）法检查病毒RNA，敏感性和特异性似皆极高。但血清学方法临床价值有限，因为它需要感染后14～21日的恢复期血清。

表 363-4

流感免疫对象

发生并发症风险增高的群体
50岁以上老人
养老院及其他慢性病疗养院中人员
慢性肺病（包括哮喘）和心脏病患者
慢性代谢病（包括糖尿病）、肾功能失常、血红蛋白病及免疫抑制（包括HIV感染）病人
长期服用阿司匹林的儿童和十多岁少年
将在流感季节进入妊娠中、晚期的孕妇
6～23月龄幼儿（鼓励）
接触高危者的群体
医生、护士及其他医卫人员
养老院及慢性病疗养院工作人员
高危人员的家庭医生
高危人员的家中成员（包括0～23月龄幼儿）
其他群体
社区服务人员（包括民警、消防人员）
旅游者（包括去热带、大型团体或夏季去南半球）
学生宿舍成员
任何希望减少流感风险的人

HIV＝人类免疫缺陷病毒。

仿 Advisory Committee on Immunization Practice, Centers for Disease Control and Prevention. MMWR, 2003, 52(RR-8): 1-35.

治疗

金刚烷胺（amantadine）或金刚乙胺（rimantadine）口服，可使无并发症A型流感热程和系统及呼吸道症状持续时间缩短1～2日，功能恢复加快。现在还不清楚，这些药物对流感的肺并发症有何功效。常用量为100 mg每日2次共5日。年龄较大的人，日量应为100 mg。金刚乙胺发生CNS副作用的风险低于金刚烷胺。金刚烷胺以其原型由尿排出，故肾功能障碍者剂量应作调整。但这些药物对B型流感皆无效。用药者有时会把耐药病毒传播给亲密接触者。扎那米韦（zanamivir）吸入（10 mg每日2次）及奥塞米韦（oseltamivur）口服（75 mg每日2次）治疗急性流感也有效，可使下呼吸道并发症（特别是支气管炎）发生风险减少。奥塞米韦是神经氨酸酶抑制剂，对A型和B型流感病毒都有效。扎那米韦偶可诱发支气管痉挛，有时且甚重，奥塞米韦可有恶心呕吐。

其他对症处理如解热、止咳等，亦可酌用。但很多专家主张不用阿司匹林，特别是16岁以下儿童，因有发生Reye综合征的可能。

流感病毒性肺炎严重时须加强呼吸监护和支持。对此金刚烷胺或乙胺口服、利巴韦林静脉注射或气溶胶化、扎那米韦雾化吸入及奥塞米韦口服等，皆有应用，收效尚难肯定。继发细菌性肺炎应予适当抗生素治疗。如痰检查未能确切提示感染的细菌，宜选用对可能病原体包括金黄色葡萄球菌有效的抗生素。

预防

预防主要是应用灭活流感病毒疫苗。如所用疫苗适合流行病毒株，则可对流感提供70%～90%保护。老人免疫性较差，故保护作用也较低，特别是养老院中年迈体衰的老人以及免疫抑制病人如晚期HIV感染者和接受化疗的病人。集中托管老人，免疫接种可使住院和肺炎减少50%～60%，与流感有关的死亡率减少70%～80%。尚能下床活动的老人，免疫可使因肺炎或流感住院减少20%～40%，各种病因性死亡率减低30%～50%。免疫处置对工作中成人可能也是值得的，当然要视流行的规模而定。学龄儿童免疫，似能使其家庭接触者的呼吸道疾病减少，日本的一项研究则表明能使老人中的过多死亡减少。医卫人员必须免疫，以减少他们向病人传播感染的风险。抗原成分每年都须检查，使之包含最近流通株，一般是A型流感的1个以上亚型和B型流感病毒。成人接种后发生发热和系统症状的，与安慰剂组相似，但在幼儿中发生较多。25%以上成人注射处有

轻度局部反应。癌症患者也应在化疗间歇期接种疫苗。

首先需要接种疫苗的是发生流感并发症风险最高的群体及其直接接触者(表363-4),当然任何想防止流感的人,免疫接种都是安全的。每年秋季,流感季节到来前,都应注射疫苗。但对鸡卵蛋白过敏的人禁用疫苗。灭活疫苗不会使哮喘加剧,但老人偶有Guillain-Barré综合征发生。鼻内应用的冷适应减毒疫苗对幼儿保护作用很高,对65岁以下成人似亦有效,但对老人免疫作用则嫌不足。可能发生鼻卡他和咽喉痛问题,也正在研究中。

金刚乙胺和金刚烷胺预防A型流感病毒的有效率为70%~90%,可用作疫苗接种的补充。神经氨酸抑制剂扎那米韦吸入是用于这一指征的试验用药,它和奥塞米韦(75 mg每日1次)预防A型和B型流感病毒感染皆极有效。秋季未接种疫苗的高危人员,发生流行时或在整个流行季节都应服药预防。如尚能接种疫苗,可同时接种,如此14日后即可停药。如未能接种,则服药预防可能须持续整个流行期。病人及院内工作人员服药,对防止院内流行亦有助益。用于家庭内接触后预防,也能收效。住院病人应做呼吸道隔离。

推荐阅读

Centers for Disease Control and Prevention: Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice(ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2003, 52(RR-8): 1-34.

美国疾控中心为流感免疫和抗病毒药的应用提出的建议(每年修订)。

Centers for Disease Control Influenza Website.

美国疾控中心公布的流感检索网址:(http://www.cdc.gov/cnidod/disease/flu/weekly.htm)。提供流感监测、预防、检测和控制措施等资料。

Cheung CY, Poon LLM, Lau AS, et al. Induction of proinflammatory cytokines in human macrophages by influenza A (H5N1) viruses: A mechanism for the unusual severety of human disease. Lancet, 2002, 360: 1831-1837.

人类H5N1流感超常严重,是由于促炎性细胞因子诱导生成过多。

Kaiser L, Hayden FG. Hospitalizing influenza in adults. In Remington JS, Swartz M (eds): Current Clinical Topics in Infectious Disease, vol 19, Malden MA, Blackwell Science, 1999, pp 112-134.

有关住院成人中流感的临床表现、诊断和处理的论述。

Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, et al. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. N Engl J Med, 2003, 348: 1322-1332.

大队列研究证明:能下床活动老年病人,接种流感疫苗可使因流感和肺炎而住院的减少29%~32%,心脏病减少19%,卒中减少16%~23%;各种病因性死亡率减少48%~50%。

Nicholson MG, Webster RG, Hay AJ (eds). Textbook of Influenza. Malden, MA: Blakwell Science, 1998, p 578.

有关流感的多作者合作专著,对流感病毒感染的诸多方面,皆有较详论述。

Osterhaus AD, Cox N, Hampson A. Options for the Control of Influenza IV: Proceeding of the World Congress held in Crete, Greece, Septemper 23-28, 2000, lst ed. Atlanta Elsevier Science, 2001.

2000年在希腊举行的流感控制大会的文献汇编,包括流感的流行病学,发病机制,新抗病毒药,疫苗等资料。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,姚凌云,闫蓉 校)

第 364 章
腺病毒病

John J. Treanor

病毒学

腺病毒(adenoviruses)已在多种动物中发现,包括人类、猿猴、马、猪、山羊和狗等。腺病毒无包膜,有一双链 DNA 基因组。根据基因组内容、血凝类型和对实验动物所致肿瘤作用,人类腺病毒可分为6个亚属(A~F)。此外,根据中和试验,至少还可分出47个不同血清型。发病症候及宿主都常与腺病毒血清型有关(表 365-1)。

临床表现

正常宿主病情

腺病毒能感染人类多种上皮组织包括眼、呼吸道、胃肠道和膀胱等,并引起疾病。但免疫功能健全的人,感染大多是亚临床性的。感染后胃肠道和呼吸道排放病毒可达数月。腺病毒似须利用多种机制,克服宿主免疫反应,包括抑制干扰素的抗病毒作用,下调受染细胞表面人白细胞抗原分子的表达,以及对肿瘤坏死因子-α 作用的拮抗等。

眼病

咽结膜热

咽结膜热(pharyngoconjunctival fever)(第 360 章)主要见于儿童,特征为两侧结膜炎伴有轻度咽炎但无渗出物。还可有发热、肌痛及违和。两眼刺痒但不痛,结膜湿润、充血,有水样分泌物。有时合并化脓性角膜炎。

咽结膜热(PCF)高度传染性(表 364-1),症状发生后 8~10 日内,接触眼与口腔即可受染。潜伏期 5~8日。但此病为自限性,病程数日或长达3周。尚无特异治疗。

流行性角膜结膜炎

流行性角膜结膜炎(epidemic keratoconjunctivitis)与咽结膜热不同,多数皆为单侧性病变,一般皆无发热、咽痛及系统症状。患者可能诉述轻度异物感,泪如水样,但无明显不适。体检可见眼睑肿胀,结膜充血、水肿,耳前淋巴结肿大、压痛。约 80% 病例最终发生角膜炎,一般约于起病第 8 日,出现疼痛、畏光、流泪和睑痉挛(blepharospasm)。此病高峰时,视力亦可暂时减低。约 1/3 病例角膜上皮下浸润,可能须经数周至数月才能消失。

很多流行性角膜结膜炎(见表 364-1)是由于眼科器材(如眼压计)污染而致流行的,故注意这类器材每次使用后消毒及其他感染控制措施,是杜绝院内流行的关键。

呼吸道疾病

上呼吸道病

急性咽炎(acute pharyngitis)是腺病毒最常见的呼吸道症候(第 360 章)。腺病毒能引起类似 A 族链球菌样的渗出性扁桃体炎。儿童常见相关病变有中耳炎、鼻卡他和未定热(undifferentiated fever)。总体说来,儿童中急性热病约 7% 是腺病毒引起的,发病高峰年龄在 0.5~2 岁。家中和日托站中继发病例甚多。

表 364-1

腺病毒血清型及其相关综合征

宿主和疾病种类	流行病学特征	相关腺病毒血清型
免疫功能正常宿主		
咽结膜热	流行于学校、家庭和兵营，与游泳池有关	3,7,
流行性角膜结膜炎	学校、家庭和企业中散发性流行，亦可在医院内流行；秋冬较多	8,19,37
地方流行性上呼吸道病	主要见于儿童、家庭和日托站	1,2,5
新兵急性呼吸道病		3,4,7,14,21
急性出血性膀胱炎	男性为主	7,11,21,35
胃肠炎	2岁以上儿童为主	40,41
免疫功能障碍宿主		
器官移植		7,11,31,34,35
获得性免疫缺陷综合征		多种,35,42～47

下呼吸道病

儿童肺炎中，约10%是腺病毒引起的。临床表现亦无特异处，胸片所见也与其他毒性肺炎时相似，但有一点，即腺病毒肺炎时，肺门淋巴结比它型病毒性肺炎时为多。混合性病毒、细菌性肺炎常见，如末梢血中杆状核白细胞增多，即提示此症。

新兵一般以非典型肺炎出现（表364-1），临床表现亦与肺炎支原体（*Mycoplasma pneumoniae*）所致者相似。一般病情都轻，但较重的播散性感染和死亡亦有报道。放射线征不一，并可有大量胸水。多数病例都有前驱性上呼吸道感染症状，咽炎亦常有之。还可合并细菌感染，特别是脑膜炎球菌。此病主要见于新兵，似与兵营的疲惫和拥挤的特殊环境有关。腺病毒4型（Ad4）感染过去已因疫苗接种而充分控制，但自疫苗接种停止以来，又已回潮，成为新兵急性呼吸道疾病的重要病原。近来在精神病院青年病人中亦有流行报道。但在其他类似拥挤情况如大学生宿舍中，此症并不常见。

由于腺病毒对体健成人偶亦可致肺炎（图364-1），但是常以无症状性排放病毒的情况出现，故有肺浸润的正常成人，从大便或呼吸道分泌物中分离到腺病毒，解释时应加慎重。

尿路疾病

出血性膀胱炎

急性出血性膀胱炎（acute hemorrhagic cystitis）可能是腺病毒引起的（表364-1）。患者有明显血尿和尿痛、尿难。病情可能误做肾小球肾炎，但实验室检查肾功能仍正常，亦无发热及高血压。本病一般为自限性。

胃肠道疾病

胃肠炎

虽然很多血清型腺病毒都能从大便中排出，但只有所谓肠道腺病毒（即40和41型）与急性胃肠炎的关系是确切可靠的（第374章）。这些腺病毒分型属于新建的F群，与其他腺病毒不同处是只能在常规



图364-1 腺病毒性肺炎，患者为一既往健康的36岁妇女，图为轻便X线机拍摄的立位胸片，可见左肺下叶和舌叶实变及左侧胸水。（由 Kinger JR, Sanchez MP, Curtin LA, et al. Multiple cases of life-threatening adenovirus pneumonia in a mental health care center. Am J Respir Crit Care Med, 1998, 157:645－649. 惠允引用。）

细胞培养中复制。

肠道腺病毒所致胃肠炎，主要见于2岁以下幼儿。临床特征为水泻和呕吐，有如A群轮状病毒(rotavirus)感染。但与轮状病毒及星状病毒(astrovirus)所致胃肠炎不同，腺病毒性胃肠炎的发生无明显季节性。在同年龄组中，腺病毒所致胃肠炎约为轮状病毒的5%~10%。腺病毒对成人很少引起急性胃肠炎。

免疫功能正常宿主的其他腺病毒病

百日咳样症候病人中，虽常能分离到腺病毒，但并无证据表明腺病毒本身是百日咳的重要病因。正常宿主中还有过一例以中毒性休克样症候出现的播散性腺病毒感染。免疫功能正常者脑膜炎及脑膜脑炎时，脑脊液中有时分离到腺病毒。婴儿猝死综合征(sudden infant death syndrome)有时也与这些病毒有关。肠套叠手术时，从肠系膜淋巴结有时也能分离到腺病毒，有人认为是病毒感染引起急性肠系膜淋巴结炎而导致肠套叠的。

免疫功能障碍宿主的疾病

器官移植

腺病毒是免疫功能缺损宿主发病和死亡的病因之一，特别是在器官移植后。与正常宿主的感染不同，免疫功能障碍时的感染常为播散性，体内多处都能分离到病毒，包括肺、肝、消化道和尿中。涉及的血清型也多，既有免疫功能健全宿主的那些血清型号，也有免疫功能正常者很少出现的高编号血清型(表364-1)。感染可能来自潜伏病毒的再活化；院内感染亦已证实。

腺病毒在接受骨髓移植者中可能引起出血性膀胱炎，而与环磷酰胺(cyclophosphamide)所致者混淆。通常可由病毒培养和膀胱炎发生时间与用药关系做出鉴别。膀胱炎病人可能发生肺炎、肝坏死、胃肠炎和脑炎。播散性感染的病死率可达60%。肝移植后亦可发生播散性感染而丧失植入的肝。但再植新肝仍有成功的可能，如果尚有肝可用的话。肾移植受体的腺病毒感染，一般不像其他移植时严重。最常见的问题是出血性膀胱炎，肺炎则较罕见。心脏移植时，腺病毒感染与对植入心脏的排斥有关。

艾滋病

获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome)(艾滋病，AIDS)患者大便和尿中，也常能分离到腺病毒，特别是CD4淋巴细胞数较少时。这种情况下的最引人瞩目处是能分离到多种血清型(表364-1)，包括在这些病人中首先分离到的高编号新血清型。此外还能分离到抗原性中间型号，可能是病毒在这些宿主体内长期复制发生的重组现象。

由于在这些病人中，腺病毒几乎都是与多种其他机遇性病原体(opportunistic pathogens)同时分离到的，因此很难把哪些临床症候归咎于腺病毒。报道的相关病变有肺炎、脑膜脑炎、肝炎、胃肠炎和结肠炎等。还从这些病人的大肠中，检出与慢性腹泻有关的腺病毒，但与免疫功能正常宿主的胃肠炎有关的最常见肠道腺病毒，一般不是这些病毒。

诊断

以人原代上皮细胞(如胚肾细胞)即能从结膜拭样、呼吸道分泌物和尿、便中，成功分离病毒。但分离需时甚长，用于诊断恐不现实。因此临床广泛应用的是其他方法，直接检测送检样本中的病毒抗原或核酸，包括酶免疫测定法、免疫荧光法、聚合酶链反应(PCR)等。此外，细胞培养法检测病毒所需时间，也可压缩到2日，即应用离心培养系统，并以免疫荧光或其他方法检测培养中早期病毒复制。

治疗

结膜炎

一般为支持疗法。轻型结膜炎不应给予皮质激素，因为停药时常会复发。较重角膜炎可局部应用弱皮质激素，如有虹膜炎，应用睫状肌麻痹剂。为防合并细菌感染，局部还可应用抗生素。有人报告局部应用多西福韦(cidofovir)可使角膜发生严重混浊的减少，但局部毒性作用也很明显。

系统性感染

还没有一种抗病毒药,证明对腺病毒的任何系统综合征都有效。体外试验很多抗病毒药如更昔洛韦(gancyclovir)和西多福韦静脉注射都已用于免疫抑制者播散性感染的治疗,并已有一些成功报道。有一份报道认为西多福韦治疗似更有效,但肾脏毒性也更重。

预防

腺病毒4型和7型,已有供口服的肠衣胶囊活疫苗推出,对高危新兵,能提供有效的特定血清型保护,但这些疫苗在平民中尚未应用,因为在群体中引起严重病变的腺病毒,远不止这两个血清型。

由于腺病毒基因组很大一部分可被取代而不致影响腺病毒活力,因此备受瞩目,以制造重组疫苗,用于其他传染病(如乙型肝炎),以及作为基因疗法的媒体。

推荐阅读

Bordigoni P, Carret A-S Venard V, et al. Treatment of adenovirus infections in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Clin Infect Dis, 2001, 32: 1290 – 1297.
同种异型造血干细胞移植病人播散性腺病毒感染治疗的回顾性分析,13例以利巴韦林治疗者中,3例存活,3例以西多福韦治疗者中,2例幸存。

Kolavic-Gray SA, Binn LN, Sanchez JL, et al. Large epidemic of adenovirus type 4 infection among military trainees: Epidemiological, clinical, and laboratiry studies. Clin Infect Dis, 2002, 35: 808 – 818.
腺病毒疫苗停用以来,腺病毒4型已成为新兵急性呼吸道病的重要病原。

Ruuskanen O, Meurman O, Akusjarvi G. Adenovirus. In Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG (eds): Clinical Virology, 2nd ed. Washington DC: ASM Press, 2002, pp 515 – 537.
专著:《临床病毒学》第2版中,有关腺病毒的精彩论述,在生物学、免疫学及人类感染特征等方面论述甚详。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,姚凌云,闫蓉 校)

第 365 章
麻　疹

Philip A. Brunell

定义

麻疹(measles)是以发热、鼻卡他、咳嗽、结膜炎、黏膜疹和皮疹俱备为特征的急性高度传染性疾病。

病原

麻疹病毒为有包膜负链 RNA 副黏病毒(麻疹病毒属,genus *Morbillivirus*),直径 120 ~ 250 nm,与副黏病毒科中其他病毒相似,惟无神经氨酸酶(neuraminidase)。其单一抗原性血清型多年来在世界各地一直保持高度稳定,但通过测序(sequencing),也已发现地域性病毒株差异。麻疹病毒有 6 个主多肽,很多结构和功能特性皆出于此,包括血凝(对灵长类红细胞)、溶血、细胞融合等。分离病毒以人或猿猴原代肾细胞培养最易成功,但较新细胞系可能也同样敏感。

流行病学

麻疹疫苗问世前,几乎所有孩子都得过麻疹,大多是在入学前发生的。美国自 1963 年对麻疹进行常规免疫以来,最后期段报告已不到 100 例。本土传播有时也能切断,分离到的病毒株,大多似是外来的。

1971、1976 和 1986 年美国还有过较小流行,但相隔时间也在拉长。美国 1989—1990 年流行中,发病率最高的是婴儿,其次是学龄前儿童。以 10 年为期的麻疹死亡最高人数是 1990 年报告的 89 例。约 30% 是发生在 20 岁以上成人,很多都是免疫功能失常者。其余死亡儿皆发生在 5 岁以下幼儿,大多是未经免疫的正常儿童。但是近几年来,麻疹报告病例数又达新低,有时可因本地传播而中断。分离到的病株大多似为外来的。

发展中国家麻疹常发生在极幼儿童中,估计全世界每年死于麻疹者约 100 万 ~ 200 万。经过努力,全球麻疹病例数都已下降,特别是拉美地区。

传染性

麻疹是传染性最高的感染之一,几乎所有未获保护的家庭接触者都会受染。前驱期、出疹前期和出疹最初数日,都能从鼻咽分泌物中检出病毒,这与麻疹传染性的流行病学特征也是符合的。通常都是由于密切躯体接触或人际直接呼吸道飞沫接触而传播的,但空气传播亦已证实。

免疫

未受影响的麻疹过程,恢复后可以获得终生免疫。生后数月内,被动转移的母亲抗体能为幼婴提供保护。

病理和病理生理

致死性麻疹的病理改变,通常是反映病毒和继发细菌感染的综合效应。肺炎几皆有之,以间质性肺炎居多。更有代表性的是前驱期切除的扁桃体、鼻咽及阑尾组织中单纯性病毒性疾病的改变,包括圆形细胞浸润和多核巨细胞的出现。麻疹病毒感染的组织培养中,也有巨细胞见到。皮肤和黏膜血管周围圆形细胞浸润,并有充血和水肿。Koplik 斑是黏膜下腺的炎症性损害,镜下特征亦相似。

皮疹出现的同时,血清中已能检出麻疹特异性抗体。出疹第1日白细胞减少,主要是由于淋巴细胞的减少,以后还会发生粒细胞减少。麻疹病毒在淋巴组织(脾、胸腺、淋巴结)中复制,急性感染期间,能由单核细胞(及其他单核类细胞)分离到病毒。体外试验麻疹病毒能在白细胞悬液中增殖。

麻疹对免疫的抑制作用

很久以来就已获悉:麻疹期间细胞免疫受到影响。结核菌素反应即暂时抑制(麻疹疫苗也有此情形);湿疹和变应性哮喘改善,肾病诱导缓解等,也都有报道。严重病例淋巴细胞总数减少的程度,与恢复机遇减低相关。

临床表现

潜伏期(平均11日)后,出现发热、违和、肌痛、头痛等症状。数小时内即有畏光和结膜充血的眼症状出现。睑结膜和球结膜(程度较轻)皆受累。一般无渗出物。打嚏、咳嗽、鼻分泌物等,几乎是同时发生的。声音嘶哑和失声可能反映喉的受累,但发生较少。在这段1~4日的前驱期中,颊黏膜先见小白斑,再继以皮疹。由Koplik描述的白色损害,位于臼齿外侧,阜起于蓝红色黏膜充血区上,整个黏膜弥漫性潮红。一般是在出疹前1~2日出现,2日内消失。这是麻疹的特异性诊断标志。黏膜疹亦可见于他处,如睑结膜、阴道黏膜等。

前驱症状后2~4日出现皮疹,也有迟至7日出疹的。首先见于耳后和面、颈,为斑点性潮红,向下波及躯干,最后到达肢体,但手足可能幸免。皮疹最初是散在的斑疹,压之褪色,以后转为丘疹性,并趋融合,成为压之不褪的红色损害。成人皮疹一般更广,融合更甚,比儿童更红并稍突起,特别是面部皮疹。皮疹消失次序亦与出疹时相同,约于发疹5日后消退,可有细微的粉状脱屑,也不包括手、足。皮疹消失后,成人违和仍可持续1~2周。

麻疹发热持续约6日,热度常达40~41℃。整个发热期间,咳嗽、咯痰和支气管炎听诊改变可甚明显。清热后这些症候仍可存在,咳嗽是最后消失的症状。肺支气管症候是原发性病毒感染的必有表现,无白细胞增多亦无明显细菌感染的无并发症麻疹,胸片亦常有肺受累迹象。急性发热同时,全身淋巴结肿大,并可持续数周。恶心以成人较多,呕吐次之,血清转氨酶亦常轻度增高。

并发症

发热持续不退或又复发,且白细胞数增多,可能为合并中耳炎或肺炎等细菌感染。喉炎致使呼吸窘迫者有之。角膜结膜炎也是急性期症候之一。心电图亦可有改变。妊娠中见到的严重麻疹,伴有肝炎和肺炎,甚至以肺炎致死。早产及死产亦有记载。

脑脊髓炎

髓鞘脱失性脑脊髓炎(demyelinating encephalomyelitis)是麻疹的罕见(0.1%)并发症,见于出疹1~14日后。患者再度发热,并有头痛、呕吐和颈项强硬,常继以木僵和惊厥。约10%病例死于此症,幸存者半数以上留下不同程度的永久性后遗症。

脑细胞感染时,病毒复制周期不完整,产生的病毒体有缺陷,没有麻疹病毒基质(M)蛋白。急性麻疹性脑脊髓炎和迟发性亚急性硬化性全脑炎(late-onset subacute sclerosing panencephalitis)病例的研究显示:患者血清和脑脊液中,对麻疹病毒各种蛋白的抗体效价皆增高,但M蛋白除外。

麻疹的其他晚期并发症还有血小板减少性紫癜和原有肺结核加剧或活化。亚急性硬化性全脑炎的晚期并发症,另于本书第451章中讨论。

巨细胞性肺炎

免疫功能缺损病人(如获得性免疫缺陷综合征〈AIDS〉患者),麻疹病毒能引起一种以巨细胞和细胞内包涵体为特征并常致死的间质性肺炎。人类免疫缺陷病毒(HIV)阳性者接触麻疹疫苗,亦有此症报道。

应用抗体对麻疹的影响

抗体预防对天然病情的减轻,就像是获得母亲抗体的婴儿受染时病情较轻的情况一样。患者可能只有发热,但一般还有一定程度的皮疹。Koplik斑未必出现。整个病程常较短,并发症亦少。但由此获致的持久性免疫也难以肯定。因此这些人以后可能仍须

接受常规免疫。

非典型麻疹

1963—1967年,美国有两种麻疹疫苗,一种是减毒活疫苗,一种是灭活即“死”疫苗。只有减毒活疫苗是获准面市的,美国自1967年以来即用此型疫苗。接种死疫苗者,以后接触天然麻疹,有发生重症的报道:患者高热、肺炎并有胸水,意识迟钝,皮疹亦不一般,为出血性,并以肢体出疹最为显著。有些病例有疱疹、斑疹或斑丘疹期出现。有时皮疹伴有手足浮肿。与此同时,患者血清中麻疹特异性抗体效价之高也是非同寻常的。

以后的研究证明:接种麻疹灭活疫苗的病人,未能产生作用于病毒融合(F)蛋白的抗体。而细胞融合因子抗体的缺失,据信就能使这些病人发生麻疹感染。因此非典型麻疹综合征被认为是面对大量麻疹抗原而发生的一种回忆性抗体反应(anamnestic antibody response)。

除了皮疹和肺内改变外,还可出现肝酶增高、弥漫性血管内凝血和明显肌痛。有些病人的肺持续出现结节性改变。有些肺炎病例是在无皮疹情况下发生的。就诊时的初步拟诊应有落基山斑疹热和脑膜炎球菌血症,因为皮疹和中毒征象是相似的。由于灭活疫苗只在1963—1967年间用过,当时接受此疫苗的人,现在都是成人。因此这种非典型麻疹综合征对内科医师的重要性也在不断增加。有些只接受过活疫苗和用过死疫苗的病人,发生非典型麻疹。接种死疫苗以后又接受活疫苗的人,可因再次免疫而发生严重局部和系统性反应。

诊断

流行期间或有接触史或出国旅游史,应想到麻疹。但在皮疹出现前,如无Koplik斑,诊断可能很难。如在昏暗的室内发现病人卧床,并有结膜炎、鼻卡他和咳嗽等症状,应想到麻疹。成人皮疹可能颜色发紫,更趋融合,比儿童波及更广而稍见隆起。有过麻疹疫苗接种史,也不能排除麻疹,因为学龄和更大儿童中的麻疹,过去大多都已接种过麻疹疫苗。

鉴别诊断(表365-1)须包括风疹、猩红热、传染性单核细胞增多症、二期梅毒、药疹、中毒性休克综合征和川崎病(Kawasaki's disease)。但它们各有特点:风疹病情较轻,耳后淋巴结肿大,皮疹颜色更红;猩红热有咽痛,最终脱屑,舌如草莓,并有白细胞增多;传染性单核细胞增多症可作血清学检查。药物过敏时的皮肤症候,很少会有发热、黏膜疹及卡他症状。传染性红斑(erythema infectiosum)一般不发热,皮疹见于颊、臂、腿,无前驱性或伴随性呼吸道症候。川崎病成人罕见。

特异性诊断

病毒分离技术上很困难。但出疹的第一、二日,即能检出特异性抗体。通常须以急性期和恢复期血清送检。有些实验室能检测麻疹IgM。出疹前期如鼻渗出物涂片染色发现巨细胞,亦可做出疑似诊断。

预后

无并发症麻疹罕见死亡,一般都能完全恢复。死亡几皆由于肺炎,见于成人和1岁以下幼婴。50岁以上患者,充血性心力衰竭也是常见病因。艾滋病及其他免疫功能障碍宿主,预后尤劣(第410章)。

抗微生物药治疗常见继发感染,已使麻疹死亡率大为减少。治疗细菌性并发症的疗效已被确认,但预防细菌感染则无功效。

轻型和重型麻疹发生脑炎的概率相当,即约每1000例中1人。约于麻疹7年后出现的亚急性硬化性全脑炎,自疫苗广泛应用以来几已消失。

治疗

麻疹尚无特异性抗病毒疗法,证实有效,但利巴韦林已在一些病例中应用。

对症疗法

如无并发症,卧床休息就是这种自限性疾病的主要疗法。硫酸可待因可以解除头痛和肌痛,并能止咳。镇痛剂和解热剂亦可应用。鼓励饮水。光线对眼并无危害,但因患者畏光,可能仍须使病室变暗。

表 365-1

麻疹的鉴别诊断提要

	结膜炎	鼻炎	咽痛	黏膜疹	白细胞增多	特异性检验项目
麻疹	+ +	+ +	0	+	0	+
风疹	0	0	0	0	0	+
幼儿急疹	0	0	0	0	0	+
肠道病毒感染	0	0	±	0	0	+
腺病毒感染	+	+	+	0	0	+
猩红热	±	0	+ +	±	+	+
传染性单核细胞增多症	0	0	+ +	±	±	+
药疹	0	0	0	0	0	0

0 = 一般无此症候,或无此检验项目。
± = 发生不定。
+ = 有些症候,或有此检验项目(病毒或细菌培养,血清学检查)。
+ + = 有且甚重。

抗微生物药预防

抗菌药不能影响无并发症的麻疹病程,急性期应用,也不能使继发性细菌并发症(中耳炎、鼻窦炎、肺炎等)减少;并发症发生率不变(10% ~15%),但是感染的细菌却对病毒急性期所用抗生素耐药。因此如能对病人精心观察,合理的治疗方法应是及时发现并发症,迅速确定病原,并以适当抗菌药和适当剂量进行治疗。

预防

预防接种

从 Edmonston 株得到的高度有效疫苗,最初是在 John Enders 博士领导的实验室中分离到的,这种活病毒疫苗能对感染产生免疫。现在主张还应常规给予第2剂。近年来1岁以上儿童接种后的血清转化率为98% ~99%。通常是把麻疹(measles)、流行性腮腺炎(mumps)和风疹(rubella)疫苗合而为一(MMR 疫苗)。1980 年以前麻疹免疫失败较为常见,可能由于回忆反应不足或免疫确认缺陷,免疫年龄,疫苗与免疫球蛋白同用,接种的是死疫苗而非活疫苗,以及活疫苗类型等原因。

疫苗接种方法,视当地麻疹情况而异(第16章)。现在主张首剂应在12月龄时,以 MMR 给予。但在流行期,6月龄幼婴亦可给予单价麻疹疫苗。不过这样的孩子满1周岁后,应再以 MMR 联合疫苗补充。常规第二剂 MMR 建议在入学时给予。所有大学新生和1956年以后出生的卫生人员开始工作时,都应具有麻疹免疫证据如血清学试验阳性,体检证实麻疹,或已用过2剂麻疹疫苗(最好是 MMR)。拟出国旅游的人,应对免疫状态再次复查。已有大量军人作过再次免疫,未见明显副作用。麻疹疫苗可与其他活或死疫苗同时给予。

接种活病毒疫苗的**禁忌证**是妊娠,免疫功能缺陷,白血病,其他系统性恶性病变,活动性结核,应用抑制抵抗力的药物如皮质激素、抗代谢药等。感染 HIV 的儿童也应接种麻疹疫苗,但须做好警示,以免影响到免疫功能严重缺陷的人。

推荐阅读

Annunziato D, Kaplan MH, Hall WW, et al. Atypical measles syndrome: Pathologic and serologic findings. Pediatrics, 1982, 70: 203 – 209.
非典型麻疹综合征的病理和血清学表现,所述临床特征及其发生机制,现在可在青年中见到。
Atmar RL, Englund JA, Hammill H. Complications of measles during pregnancy. Clin Infect Dis, 1992, 14: 217 – 226.
妊娠期间麻疹并发症及其治疗的综述。

Centers for Disease Control and Prevention. Measles prevention: Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP): MMWR, 1989, 38: 1 – 18.
美国疾控中心(CDC)免疫工作顾问委员会(ACIP)为麻疹预防提出的权威性意见。有关麻疹疫苗的任何问题,皆可在此检索。
Gilad M. Measles in adults: A prospective study of 291 consecutive cases. BMJ, 1987, 295: 1313 – 1314.
成人麻疹 291 例(连续选择)的前瞻性研究。
Gremillion DH, Crawford GE. Measles pneumonia in young adults. Am J Med, 1981, 71: 539 – 542.
作者等收集大宗青年人中麻疹病例,就麻疹肺炎及其他麻疹特征进行分析。
Gustafson TL, Brunell PA, Lievens AW, et al. Measles outbreak in a "fully-immunized" secondary school population. N Engl J Med, 1987, 316: 771 – 774.
报道在应有"充分免疫"的中学生中发生的麻疹流行。
Global Measles Control and Mortality Reduction——Worldwide, 1991 ~ 2001. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2003, 52: 471 – 475.
1991—2001 年中,全球麻疹控制和死亡率的减低。所有死亡几乎都发生在 73 个贫穷的国家。
Measles Evaluation. Recommendations from a meeting co-sponsored by the World Health Organization. the Pan American Health Organization and CDC. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 1997, 46(RR – 1): 1 – 20.
世界卫生组织、泛美卫生组织和美国疾控中心共同主办的一次麻疹评估会议,就当前世界麻疹现状和根除麻疹问题提出的相关建议。
Panum PL. Observations Made During the Epidemic of Measles on the Faroe Islands, New York: Delta Omega Society, 1940.
这是有关麻疹流行病学的一项经典观察,法罗群岛封闭性群体的麻疹流行,使得 65 年前麻疹上次流行后出生的易感者,在此次流行中,全都受染,无一幸免。

(王贤才,郭景甫 译;曾汉英,曹时霖,闫蓉 校)

第366章
风　疹

Philip A. Brunell

定义

风疹(rubella)为一急性、常属良性的传染病,特征为3日皮疹、全身淋巴结病而前驱症状甚微或无。1941年以来即已了解到:早期妊娠的妇女感染此症,可使胎儿发生先天性畸形。

病原

风疹是含正极性单链RNA的球形有包膜小病毒,结构蛋白包括两个包膜糖蛋白和一个核壳蛋白。分类为风疹病毒属(genus *rubivirus*)的披盖病毒(togavirus)。在各种原代细胞培养系统和大多数系统中的某些连续细胞系中都能缓慢繁殖,未发现细胞病理作用。

流行病学

风疹疫苗问世前,此病分布遍及世界各地,重大流行发生在6~9岁年龄段,主要在学龄儿童中出现;另如新兵基地和高等院校,由于大量易感青年集中,而居住条件又较拥挤,亦可发生流行。自1969年风疹疫苗在美国获准应用以来,流行病学情况已大为不同。1964—1965年以来,已无重大流行。但在其他风疹疫苗尚未广泛应用的国家,流行病学情况仍无改变。由于风疹的临床表现无特异性,成人感染几乎有1/3病例不发生皮疹,因此流行病学报告常失之偏低。自1966年以来,先天性风疹已列为须上报传染病。

风疹可能是由呼吸途径和通过密切而持续的个人接触传播的。实验性感染的潜伏期为12~19日,多数是在接触14~15日后发生。虽然早在出疹前7日、迟至出疹后21日,都能分离到病毒,但传染性可能以整个前驱症状期最强,持续到出疹后7日。获得先天性感染的婴儿,生后数月皆可由呼吸道分泌物和尿中排出病毒,在此期间亦有传染性。在医院环境特别是婴儿室中,先天性风疹新生儿可成为有关护理人员院内感染的来源。

初次感染后,即可获得终生免疫。确认的二次发病极为罕见,须经血清学检查证实,因为临床表现缺乏特异性。得到血清IgG抗体增加证明的亚临床性复感,亦已确认,但这样的复感不存在病毒血症,故对妊娠威胁甚微。IgM反应被用来区分原发感染与复感。以活病毒疫苗人工免疫后,抗体效价虽稍低,但免疫期限则无差异。

病理

出生后死于风疹,一般都是脑炎所致。多数尸检报告都只述及脑改变。但自1962年以来,已能对发病机制进行研究,并把临床所见与病毒学情况联系起来。病毒侵入上呼吸道后,即向局部淋巴组织蔓延,在此繁殖,并形成为时7日的病毒血症(viremia)。呼吸道排出病毒,病毒血症亦发展至高峰,但至皮疹出现后,血中不复有病毒检出,此后5~15日中,呼吸道分泌物中病毒量亦减少。皮疹发生时,血清中已有特异性抗体出现,而且很快即能从循环中检出免疫复合体。

先天性风疹

宫内感染的胎儿和新生儿,尸检所见与胎儿发育

停止有关的多种胚胎缺陷，涉及所有三个胚层。

病毒在很多组织中都已建立慢性持续性感染，造成宫内生长停滞。器官发生迟缓和失常，造成眼、脑、心脏和大动物胚胎病理性结构缺陷；胚胎和出生后持续性病毒感染则可造成器官和组织损害，引起肝炎、肾炎、心肌炎、肺炎、骨炎、脑膜炎、耳蜗变性、胰腺炎（可致糖尿病）等。

临床表现

出生后获得的风疹

接触感染后12~19天，皮疹出现，并有轻度周身违和的体质性症状，有时有轻度咽痛。耳后和枕下淋巴结肿大一般在皮疹出现前1周出现。出疹前和出疹期间可能伴有中度发热。全身末梢淋巴结亦可肿大，脾大则较少。

风疹皮疹一般在症状初现后24小时内出现，为隐约可见的红斑，先见于面、颈，很快向躯体和四肢发展，由于出没迅速，有时甚至留下一区空白，而在下一部位匆匆出现。淡红色的皮疹，压之退色，很少会使皮肤着色。从皮肤损害和未受累部位，皆可分离到风疹病毒。躯干皮疹可能融合，但肢体皮疹仍保持分散性。皮疹一般于第3日消失。如无风疹流行，又无血清学或病毒学证据，临床诊断风疹即不可靠。

并发症

患者几皆能及时顺利恢复，与麻疹不同，风疹未见继发性细菌感染。暂时性多关节痛和多关节炎以青少年和成人卒中疹较为常见，特别是女性。可于出疹3日后出现，持续5~10日。膝及手、腕关节最常受累。据城市流行病学调查，男子发生率为5%~15%，女子10%~35%。

反复检查血小板，可知血小板减少虽常见，但很少引起临床后果。皮疹出现后1~6日，可能发生短程脑膜脑炎；发生率估计每5000例中约有1例，死亡率约20%。风疹脑病无髓鞘脱失，这与其他病毒后脑炎是不同的。幸存者可有脑电波改变，但智力似无影响。

先天性风疹

孕妇感染可经胎盘使胎儿发生先天性感染，一般是在妊娠最初4月发生的。此时如做治疗性流产，胎盘和胎儿组织中都能发现病毒。如妊娠继续进行，胎儿感染持续存在，终以活婴分娩，咽喉、尿、结膜、骨髓和脑脊液等处皆可发现病毒；否则尸检时多数脏器皆能检出病毒。初期妊娠3月母亲受染，所生婴儿20%~80%1年内即有感染迹象，包括心脏损害和眼缺陷（如白内障、青光眼、视网膜炎、小眼畸形〈microphthalmia〉等）。能检出病毒的婴儿，出生时大多皆无病变征象，或只是显示为子宫内生长迟缓。有些则有较重病变发生，其中最突出的当为血小板减少性紫癜，但生后多可消失。肝脾大及活动性肝炎可能持续数月。其他病变如间质性肺炎、脑膜脑炎、不同程度耳聋及长骨损害等。近来从年届二旬的先天性感染者发现一种类似亚急性硬化性全脑炎的进行性全脑炎。先天性风疹的远期后发病还有精神运动性阻滞（psychomotor retardation）、耳聋、视网膜病和糖尿病等。

最引人瞩目的是约7%婴儿生后1年，仍能从咽部、尿和脑脊液中检出病毒。一例先天性白内障，生后3年尚能发现具传染性的病毒。这些情况说明病毒合成与循环中抗体同时发生。生后数月中，抗体性质从母体IgG转变为IgM，为患儿对持续存在的病毒抗原作出的原发反应。有先天性风疹标志的较大婴儿和儿童，经查已无病毒检出，而有作为其他病毒感染特征的IgG持续存在。

诊断

临床只能在风疹流行的情况下，才能作出可靠的诊断。根据皮疹颜色更淡、病程较轻、系统症状甚微或无，可与麻疹鉴别。猩红热时咽痛更为突出；传染性单核细胞增多症的病程常较长，脾大也比风疹时多。风疹的特异诊断须以任何一种细胞培养系统分离病毒，或由乳胶凝集、血凝抑制、酶联免疫吸附法（ELISA）或补体结合法，证明效价增长。

预后

生后获得的风疹，几皆能完全恢复。极少死亡是

由于罕见的并发症脑膜炎。孕妇感染对胎儿危害甚大,而非对孕妇本人。

治疗

风疹尚无特异性抗病毒疗法。但患者因病情不适而需对症用药者亦鲜有人在。如诉头痛、肌痛或关节炎,可予镇痛剂。

预防

被动免疫

对孕妇应用免疫球蛋白,只能掩盖感染症状,不能保护胎儿免于病毒侵袭。因此只能混淆视听,干扰终止妊娠的决策。

主动免疫

注射由细胞培养获得的减毒活疫苗,可以预防儿童和成人感染风疹。以当前 RA 27/3 疫苗,血清转化率至少在98%。关节症状也比早先HPV77-DE株少,约见于2.5%成人。关节炎系在免疫接种后 13 ~ 19 日发生,持续 2 ~ 11 日。最常受累的是手指,腕、膝受累较少。关节痛一般始于接种后 10 ~ 25 日,持续 1 ~ 9 日。关节症状男子不如女子常见。儿童接种后反应甚微或无。虽然风疹疫苗被认为是慢性关节炎的病原,但现已积累充分证据说明二者间实无因果关系。

美国最初建议主要在儿童时期进行免疫接种。现在则取更加激进的态度,即对那些仍属易感的妇女和少女,也予接种。当前的政策是一切过去未做风疹免疫的人,都做预防接种。妊娠期间发现血清阴性,产后也应鼓励接种。虽然疫苗病毒偶有经哺乳向新生儿传播的情况,但已证明不会造成后果。只能对未孕妇女进行免疫接种,接种后,如无不妥,应要求避孕至少 3 月。孕妇误作预防接种,有时可使胎儿遭致减毒疫苗病毒感染。但是对 500 例以上这样的病例所作研究表明:没有一个婴儿因此而发生先天畸形。现在所用 RA 27/3 疫苗的胎儿感染发生率,比过去所用风疹疫苗低。由于应用疫苗,使美国上世纪 70 年代初预期的风疹大流行得以防止,报告的年发生率从 5 万例(流行高峰时 20 万 ~ 50 万例)减至 2002 年的 14 例。与先天性风疹综合征有关的风疹病例,1990 年则稍有增长。但在很多国家风疹仍有地方性流行,故入境病例仍不可免。

推荐阅读

Gregg NM. Congenital cutaract following German measles in the mother. Trans Ophthal Soc Aust, 1941, 3: 35 – 46.

本文是孕妇风疹与先天性畸形联系的原始"经典性"报告。

Hanon FX, Spika John J, Wassilak S, et al. WHO European Region's strategy for elimination of measles and congenital rubella infection. Euro Surveill, 2003, 8: 129 – 138.

世卫组织(WHO)欧洲地区消灭麻疹和先天性风疹感染的计划,包括疫情监测和免疫处理。

Sherman FE, Michaels RH, Kenny FM. Acute encephalopathy (encephalitis) complicating rubella. JAMA, 1965, 192: 675 – 681.

风疹脑炎的临床、病理和流行病学研究。

Spika JS, Wassilak S, Pepody R, et al. Measles and rubella in the World Health Organization European region: Diversity creates challenge. J Infect Dis, 2003, 187(Suppl 1): S191 – S197.

欧洲大部分国家将把风疹疫苗与麻疹 – 腮腺炎疫苗合而为一。

Townsend JJ, Stroop WG, Baringer JR, et al. Neuropathology of progressive rubella panencephalitis after childhood rubella. Neurology, 1982, 32: 185 – 190.

儿时风疹后进行性风疹性全脑炎的临床及神经病理学改变。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,曹时霖,闫蓉 校)

第 367 章

水痘(带状疱疹)

Philip A. Brunell

定义

水痘(varicella, chickenpox)是以全身性水疱性皮疹为特征的急性传染病。由于传染性极强,多数人是在儿童时期感染此症的。带状疱疹(herpes zoster)则是水痘-带状疱疹病毒(varicella-zoster virus; VZV)再活化所致皮区(皮节)性皮疹。

病原

水痘的病原 VZV,是 α-疱疹病毒亚科(subfamily *alpha Herpesviridae*)病毒,具有疱疹病毒的典型结构,有包膜、内膜、衣壳和双链 DNA 核心。DNA 有终末和内部重复,侧翼的独特长、短节段,约有 125 000 碱基对,约为 70 个基因编码,至少有 6 种糖蛋白,其胸苷激酶(thymidine kinase)是抗病毒药的作用靶。野生株中的限制酶型存在一些差异,但血清型只有一种。人类虽是已知唯一天然宿主,但从猿类已发现关系密切的病毒。

流行病学

水痘是高度传染性疾病。在持续室内(如家庭)接触下,几乎所有易感者都会受染。亚临床性发病率据信不过 4%。非居家接触的结果则较难预测。水痘可能是出疹前一日传染性最强。从第一个损害出现后,传染性持续时间不超过 5 天。患儿此时甚至更早即损害结痂时即可恢复上学。潜伏期一般约 14 日。99% 病例都是在接触后 10 ~ 20 日发生的。现知此病是由直接接触传播。空气传播亦已证实,特别是在医院里。

水痘的院内传播已有充分论证,可能通过空气从一个病室传播到另一病室,也可在病人和工作人员间传播,以带状疱疹住院的病人,通过成人间接触发生继发性水痘的可能性,比儿童间相互接触要小,原因是住院儿童比住院成人对水痘易感的可能性更大。因此水痘住院病人以及患带状疱疹的儿童和免疫功能缺损的成人,应严格隔离。但成人的局限性带状疱疹,要求的隔离程度较低。

水痘大多在儿童时期发生,通常是在日托情况下或开始上学后不久发生的。年届二旬后发生的不到 2%。无水痘病史的医院工作人员,血清学阴性的不到 10%,而有阳性病史者,几皆为血清学阳性。一次发生水痘,一般皆能终生免疫。

水痘在温带地区的传播,似比热带更烈。何以如此,尚未洞悉,但可能是由于温度而不是城市化的影响。水痘以冬末春初发生最多,高峰在三月前后。但散发病例始于晚秋,延续可到初夏。

生后数月,水痘比其他儿时疾病更为常见。出生 2 周后,病情一般较轻。经胎盘获得的母亲抗体,对水痘的保护作用未必能达到其他病毒抗体的程度。但婴儿室也很少发生暴发性流行。生后最初数月发生水痘或在子宫内接触病毒的患儿,儿童时期发生带状疱疹的风险较大。

发病机制

病毒复制据信最初是在上呼吸道黏膜的上皮细胞中进行的。由于 VZV 能产生播散性皮疹,因此肯定有血流播散发生。皮疹发生前 5 日到出疹后 2 日,都能从白细胞分离到病毒。临床恢复后,病毒感染仍

能在无临床症状的情况下,以隐性方式继续存在。在此期间,能从背根神经节中神经元,检出DNA和某些品种的信使RNA(mRNA)。通常在初发VZV感染几十年后发生的区段性分布的带状疱疹,与病毒潜伏的背根神经节部位是一致的。无并发症水痘患者,血清转氨酶水平增高亦已证实,提示此病正常过程中亦可有脏器受累。

水痘的水疱性损害,即使在水痘形成的早期,亦以多形核白细胞为主。损害基底有时可见多核巨细胞,常有嗜酸性核内(Cowdry A型)包涵体。电镜检查可见水疱液中有大量病毒,也能作病毒分离。

水痘病人的尸检资料,一般来自免疫缺损宿主。很多脏器都有炎症性改变,包括肺、肝、脾和皮肤,脑有缺氧性改变。新生儿受累情况亦与此相似。局灶性坏死和单核细胞核内嗜酸性包涵体皆常见。素称健康者则常为心肌和肺内改变。镜检可见脑水肿,脑血管周围有淋巴细胞成套反应。

临床表现

水痘以向心性分布的全身性皮疹为特征,同一时间可以看到红斑、丘疹、水疱和结痂损害。水疱浅表,基底不同程度发红。成人的红斑远多于儿童。出疹早期,损害先见于面部、头皮和躯干等处。皮肤损害出现前,常因手指搔头而先见于头皮。以后新损害在四肢出现。此时较早损害已干燥结痂。抓痕累累,可知损害的瘙痒性。结膜和口咽黏膜受累,成人比儿童多。在3~4天内,不断有新损害出现,此后即大为减少。

水痘的系统症状差异很大。儿童大多病情轻,系统症状少,平均最高热度38.3℃。肌痛、违和、关节痛、头痛等症状,皆以成人为多。可先于皮肤损害24~48小时出现。

但在免疫功能缺损宿主,病情常甚严重。白血病及淋巴瘤患儿发生水痘,如未作防治,约30%将发生"进行性水痘",第2周仍有水痘出现,并有高热。损害常为深在而非浅表。到第1周末、第2周初,肢体损害已较躯干为多。此时损害的分布和外观,可能已近似天花。这些病人中,约30%有脏器受累。肺、肝、胰、脑皆可累及。免疫功能缺陷者发生水痘,死亡率约9%。一般死于肺的受累。感染人类免疫缺陷病毒(HIV)的患者,虽无接触,水痘亦可屡见复发,或皮疹持续数月,未能消失(一般为免疫严重障碍的患者)。

孕妇水痘据信比未孕妇女更为严重,死亡亦有报道。但胎儿流失率未见增加。妊娠早期有过水痘的妇女,所生婴儿约1%出生时有"水痘性胚胎病"(varicella embryopathy):出生时即有脑损害和不同眼病,肢体可见结疤和萎缩。患儿一般小于妊龄,还可有其他异常。产妇临盆前数日发生水痘,可能发生"新生儿水痘"。如在出生后5~10日发生水痘,则发生严重病变的风险较大,甚至可致夭亡。

皮肤细菌感染是儿童水痘最常见并发症。近年来合并侵袭性链球菌感染者增多。并发症发生率,成人远高于儿童。虽然年届二旬后发生的水痘在报告的病例中只占2%,但死于水痘者,35%皆在此组。成人病例的住院率也明显偏高。成人水痘的主要并发症是脑炎和肺炎。

每400例成人水痘中,约有1人是因肺炎而住院。但据一项前瞻性研究,青年水痘患者中有呼吸道症状的只有6%,而有肺受累放射线征的则为16%。

感染可致弥漫性间质性肺炎,并因气体弥散不良而致缺氧。恢复数年后,肺实质可能见到弥漫性钙化。

儿童时期脑炎,以小脑炎最为常见,一般是在皮疹出现后第1周末或第2周中发生的。所幸这种并发症几皆为自限性。与此相反,有一种通常在出疹后迅速出现的急性脑炎,则常为暴发性经过,以剧烈脑水肿为特征。Reye综合征盛行时,多达20%是水痘引起的。此外,水痘还可能发生其他神经并发症,如视神经炎,横贯性脊髓炎,Guillain-Barré综合征等。出血性并发症方面如血小板减少性紫癜和暴发性紫癜。另如肾炎、心肌炎、肝炎、关节炎等亦有记载。

诊断

典型水痘一般不难识别,特别是已有接触史时。免疫功能缺损宿主,诊断可能较难,因为他们可能以伴有内脏受累的进行性水痘症候出现。这些病人如在病程后期出现脐状凹陷的损害,外周性分布,可能误作天花,但所有损害是同时而不是分批出现的。

经过被动或主动免疫的患者,水痘病情可被"修饰"。这些病例的诊断可能须由实验室检查证实。最易发生混淆的情况是:昆虫叮咬,免疫缺损宿主的全身性疱疹,立克次体痘(rickettsialpox)及肠道病毒所致"手足口病"(hand,foot and mouth disease)。播散性带状疱疹与水痘的鉴别可能不易,前者病初应有

明确受累处,一般要在带状损害出现3~5日后发生播散。但免疫功能严重缺陷的病人(如骨髓移植受体),全身性播散发生较早,临床鉴别可能甚难。

水痘括屑荧光显微镜检查,是快速而准确的诊断方法。损害出现后3~4日,常能分离到病毒。病毒极不稳定,取材后如不能立即接种培养,应保存于-70℃深低温。著者更愿以非肝素化毛细血管收集疱液,就在病房立即直接接种于人胚肺成纤维细胞。但由咽喉、尿、便取样分离病毒意义不大。检查疱液和咽拭子中病毒,可做聚合酶链反应(PCR)。不能取得活病毒株时做此检查尤为实用。还可用来区别疫苗与野生病毒株。

血清学确诊方法很多,一般最常用的是酶联免疫吸附(ELISA)和胶乳凝集试验。应与实验室负责人商讨何时取样为宜,测试结果评估亦应共同商定。

接触者免疫状态,胶乳凝集法测定最为可靠。补体结合抗体感染后消失很快,故不可用于易感性测定。以固定细胞做荧光抗体试验,有时出现假阳性结果。ELISA试材的商品供应已难以预计。很多实验室已开展VZV免疫球蛋白M(IgM)试验,希望以此鉴别带状疱疹和水痘,如果二者难以区分的话。遗憾的是这些试验作用不是很大,因为很多急性带状疱疹病人血清中,也有VZV IgM存在。

治疗

治疗的主要目的是预防合并感染和止痒。后者以炉甘石洗剂(calamine lotion)外用常能缓解。有时仅此尚不足以收效,须用系统性止痒剂如阿利马嗪(trimeprazine)。劝告患者修剪指甲,减少搔抓所致损害。预防合并细菌感染,可能最好的方法是鼓励病人每天以抗菌皂洗澡。此后再继以胶体性淀粉浴,可能亦有助于止痒。

解除系统症状,可能尚需另行用药,如对乙酰氨基酚,但此举可能使痒加剧。水杨酸盐则须禁忌,因为它与儿童中Reye综合征的发生有关。因此要特别关注某些含水杨酸盐的非处方药,防止病人自行购服。A族链球菌所致坏死性筋膜炎(necrotizing fasciitis)与布洛芬(ibuprofen)的关系,亦有报道。但有些研究证明发生频度增加是由于选用此药治疗的患者病情常更严重。

有些病人(特别是免疫功能缺损宿主)可能须作抗病毒治疗。阿昔洛韦(acyclovir)静脉注射,治疗免疫缺陷儿童的水痘,已证明有效,剂量500 mg/m^2,8小时1次。VZV对阿昔洛韦的敏感性一般不如单纯疱疹。因此可能须用较大剂量。阿昔洛韦口服治疗水痘,也有一定功效。较新药物如法昔洛韦(valacyclovir)和方昔洛韦(famciclovir)用药次数较少,治疗水痘亦已收效。成人和青少年虽可口服治疗,但水痘病人病情重到须用抗病毒药时,也许注射比口服给药更为稳妥。

接受大剂量皮质激素或其他免疫抑制剂的病人接触水痘,发生进行性水痘的风险甚大。潜伏期服用皮质激素,似为害尤烈;但在皮疹出现后,用于治疗肺炎,则未见有何明显不良效应。

预防

一切1~12岁儿童和某些成人,皆应建议接种水痘减毒活疫苗。儿童只需1剂;成人应予2剂,间隔至少2月。多数成人(包括病史阳性者)对水痘皆已免疫。接触儿童的医护和教学人员、出国旅游者、军人和产后妇女,都应作免疫处理。但妊娠期间不可作此免疫,否则应即电话报告1-800-986-8999。卫生保健人员的免疫应予确保。

水痘疫苗极为安全有效。纵有“突破”,病情一般亦甚轻微。有些疫苗接种后发生皮疹,接触时可能发生疫苗病毒蔓延。对那些可能接触孕妇和免疫缺损者的人,预防接种时要提醒他们倍加小心。HIV感染者除非免疫功能还相对为好,不应作预防接种。

医务人员免疫的加强,群体中疫苗应用的增多,预计将使院内感染的风险减少。但接触带状疱疹的人,仍然存在问题。有些已获免疫的工作人员,可能发生水痘,从而有可能感染他人。发生水痘的病人,尽可能收入负压室内,严加隔离。对水痘易感但又不能出院的病人,应隔离到接触后10~20日。对病人群体,筛检易感性可用胶乳凝集试验。但此试验对疫苗保护作用的预测实不可靠。有些易感者,特别是免疫功能障碍者,应以水痘-带状疱疹免疫球蛋白(VZIG)作被动免疫。接触后第7日,应考虑口服阿昔洛韦,共服7日。此举可使已有过接触的儿童不致发病。迟至接触后3日接种疫苗,尚能防止感染。

免疫血清球蛋白不能预防水痘。须用巨量才能收到明显效果。如需防止发病或使病情减轻,应用VZIG,选择对象是:(1)易感者;(2)发生有并发症水痘的风险甚大;(3)已有明显接触。任何人如符合前

两条,有过居家接触,应作预防处置。除居家情况外,其他类型接触往往很难判定其亲密程度。对此参考美国儿科学会或疾控中心制定的指导原则,当有助益。

应作为高危病人对待的情况是:(1)由于其他疾病或免疫抑制治疗而处于免疫功能障碍状态;(2)产前5日内或产后2日内发生水痘的妇女所生婴儿;(3)某些早产儿;(4)骨髓移植受体(无论易感性如何);(5)某些成人。

无论成人还是儿童,水痘病史一般都是可靠的。病史阴性的儿童,一般皆为易感者。病史阴性的成人,血清学测试甚为实用,但不能以此而推迟 VZIG 的应用。接触后,应尽快给予 VZIG,因为迟至96小时以后应用,即无效验。

推荐阅读

American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Processes. Recommendations for use of the live attenuated varicella vaccine. Pediatrics, 2000, 105:136 - 141.

美国儿科学会传染病委员会为减毒活疫苗应用提出的指导性意见。

Arvin AM, Gerston AA (eds). Varicella-Zoster Virus. Cambridge, UK: Camdridge University Press, 2000.

英国剑桥水痘-带状疱疹病毒手册。有关 V-2 的任何资料都能由此查得。

Galil K, Lee B, Strine T, et al. Outbreak of varicella at a day-care center despite vaccination. N Engl J Med, 2002, 347:1909 - 1915.

报道一家日托站里虽然作过疫苗接种,仍然发生了水痘流行,强调疫苗预防不是100%可靠的。

Gnann JW Jr, Whitley PI. Clinical Practice: Herpes zoster. N Engl J Med, 2002, 347:340 - 346.

有关带状疱疹的实用综述。

Johnson RW, Dworkin RH. Treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia. BMJ, 2003, 326:748 - 750.

带状疱疹和疱疹后神经痛的治疗。作者强调正确治疗能控制急性症状,减少较长期并发症的发生。

Varicella-related deaths——United States, 2002. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2003, 52:545 - 547.

本文指出2002年美国有9人死于水痘。

Varicella-Zoster Infections: Report of the Committee on Infectious Diseases, 26th ed. Evanston, IL, American Academy of Pediatrics, 2003.

美国儿科学会传染病委员会为水痘-带状疱疹提出的专题报告,对接触水痘后的预防处理包括院内感染的控制,都有指导性意见。

Vazquez M, LaRussa PS, Gershon AA, et al. The effectiveness of the varicella vaccine in clinical practice. N Engl J Med, 2001, 344:955 - 960.

水痘疫苗的总体有效率是85%,但预防重症的有效率可达97%。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,王遇春,莫凌菲 校)

第 368 章
流行性腮腺炎

John W. Gnann, Jr

流行性腮腺炎(mumps)是急性系统性病毒感染,最常见于儿童,一般皆为自限性,临床特征为非化脓性腮腺炎。

病毒学

腮腺炎病毒为副黏病毒科(Paramyxovirus family)中成员。病毒体(virion)为多形性,略呈球形,有包膜,平均直径 200 nm。包膜表面有糖蛋白刺突,内为螺旋形核壳,由核蛋白及线性不分节单链负义 RNA 构成。人类是流行性腮腺炎病毒的唯一天然宿主,但以实验方法对多种哺乳动物也能诱导感染。在体外流腮病毒能以很多哺乳动物细胞系和鸡胚胎蛋(embryonated hen's eggs)进行培养。

流行病学

在城市未接种疫苗的人口中,流行性腮腺炎是学龄儿童(5~9 岁)的疾病,到 15 岁时,90% 以上的人都已有流腮抗体。美国在 1967 年推出流腮疫苗前,是一种地方性流行病,季节性高峰在一月至五月。美国最大发病数是 1941 年报告的,那年流行性腮腺炎的发生率是每 10 万人中 250 例。1968 年流腮疫苗进入临床应用,发生率为每 10 万人口中 76 例。1985 年只报告 2982 例,即约每 10 万人口中 1.1 例,比 1967 年报告的病例数下降 98%。但 1985—1987 年,美国流行性腮腺炎发生率又增加 5 倍,每 100 000 人中达 5.2 例。1985—1989 年间报道的病例,1/3 以上为青少年,说明 20 世纪 70 年代流腮病毒疫苗已被缓慢地接受。20 世纪 80 年代在高中、大学和部队中所做流行病学研究表明:流行主要原因是未接种疫苗。为此再次重申疫苗接种的重要性后,年发生率又继续下降。近来研究认为 20 世纪 90 年代腮腺炎的较小流行,是由于初次接种失败,原因可能是疫苗诱导免疫的不足。1999 年,美国疾控中心报告的腮腺炎仅 387 例,是有记录以来最低的年度数字。

发病机制

流行性腮腺炎为高度传染性,实验性传播可以通过鼻和颊黏膜的病毒接种完成,提示大多数自然感染是由于上呼吸道分泌物的飞沫传染。平均潜伏期为 18 天。病毒初期复制始于上呼吸道上皮细胞,以后向局部淋巴结蔓延,继以病毒血症和系统性播散。临床症状发生前 5~7 日至发生后 9 日,能从涎液分离到病毒,可见受染者传播此症的潜在时间约为 2 周。儿童中流腮感染,估计约 30% 是亚临床性或只有非特异性上呼吸道感染症状。流行性腮腺炎感染早期,可有短暂 IgM 抗体反应,以后出现 IgG 抗体及胞毒性 T 淋巴细胞。急性感染第 1 周,即可检出流腮特异性 IgG,3~4 周到达高峰,持续数十年。自然感染后,能获得终生免疫。不只一次发生流腮的病例,可能为其他病因所致腮腺炎。

临床表现

腮腺炎

流行性腮腺炎一般以短程低烧、不适、头痛、纳差等前驱症状开始,幼儿可能先诉耳痛。以后出现典型

腮腺压痛和肿大,耳轮因腮腺肿胀而被抬向前,颌骨角隐匿不显。腮腺受累最为常见,其他涎腺偶亦增大。腮腺炎开始一般是单侧的,2、3日后对侧腮腺亦肿胀。显症性涎腺受累病人中,约70%病例最终为双侧腮腺炎。腮腺肿痛约经3日,继以退烧,腮腺肿痛约于7日内消失。流行性腮腺炎很少发生远期后遗症。

无菌性脑膜炎

显症性脑膜炎约见于15%病例,也是流行性腮腺炎居第二位的最常见症候。约半数流行性腮腺炎病例,脑脊液(CSF)细胞数增多,但很多人都没有脑膜炎症候。脑膜刺激征(头痛、颈项强硬、呕吐、嗜睡)及高热,一般于腮腺炎后4~5日发生,但脑膜炎先于腮腺炎发生者亦偶见。实际上,在所有已确诊的流腮性脑膜炎中,约40%~50%是从未有过临床腮腺炎的。显症性中枢神经系统(CNS)受累,男性约为女性的2~3倍,此中原委仍未明了。CSF检查开放压力一般正常,单核细胞增多,平均450/mm^3。有些病人在流腮性脑膜炎早期,可能以多形核白细胞为主。CSF蛋白量一般正常或稍增高(<100 mg/dL)。糖量减少约见于10%~30%流腮性脑膜炎病例,这是病毒性脑膜炎时不常有的。CSF可以检出流腮病毒。流腮性脑膜炎症状一般虽可在7~10日后消失,但CSF改变可能持续达5周。流腮性脑膜炎一般为良性,很少发生重要神经并发症。

脑炎

流行性腮腺炎所致CNS疾病谱,从轻度"无菌性"脑膜炎(常见)至严重脑炎(罕见)不等。有些病人的脑炎是与腮腺炎同时发生的,估计是病毒感染从脉络丛室管膜向脑实质神经元直接蔓延所致。有些病例的流腮脑炎(mumps encephalitis)发生在腮腺炎后1~2周,则可能是髓鞘脱失性感染后脑炎(demyelinating postinfectious encephalitis)。流腮脑炎的临床症候是意识迟钝(少数为谵妄)、全身性惊厥发作和高热。其他神经症候如局灶性癫痫发作、失语、轻瘫、非意向性运动等。流腮脑炎一般都能完全恢复,但并发症如导水管狭窄及脑积水、癫痫发作、精神运动性阻滞(psychomotor retardation)等亦有报道。流腮脑炎的总死亡率为0.5%~2.3%。

睾丸炎

附睾睾丸炎(epididymo-orchitis)在流腮男孩中罕见,但青春期后男子患流腮,15%~35%发生此症。睾丸炎以一侧居多(双侧受累者17%~38%),系流腮病毒在精小管中复制,导致淋巴细胞浸润和水肿所致。睾丸炎通常在腮腺炎起病后1周内出现,但是像流腮脑膜炎一样,亦可在腮腺发炎之前甚至无腮腺炎时发生。流腮睾丸炎(mumps orchitis)的特征是睾丸高度肿胀,疼痛剧烈,并有发热、恶心、头痛。肿痛可在5~7日内消失,残余的睾丸触痛则持续数周。35%~50%病例睾丸炎后可能继以睾丸萎缩,但即使是双侧睾丸炎,也很少以此而致不育。

其他症候

流行性腮腺炎还可引起其他腺组织发炎,包括胰腺炎和甲状腺炎。绝经期后妇女患流腮,可致卵巢炎和乳腺炎。流腮时肾功能常有改变,可由患者尿中检出病毒,但严重肾损害亦罕见。流腮的其他不常见症候还有感觉神经性耳聋(暂时性或持久性不一)、关节炎、心肌炎和血小板减少。妊娠初期感染流腮,可使自发流产增多,但母亲流腮与胎儿先天性畸形未见有何明显联系。

诊断

诊断流行性腮腺炎,一般是根据患儿发热和腮腺发炎的临床表现,特别是已知为易感者,且此前2~3周与流腮有过接触。但如临床表现不典型(如只有脑膜炎或睾丸炎而无腮腺炎),即须实验室检查证实。培养流腮病毒可以确诊,但非普遍可行。检查急性期和恢复期血清,应发现流腮抗体效价增长4倍。发现流腮IgM抗体,也是近期感染的可靠证据。约30%病人可因腮腺或胰腺发炎而使血清淀粉酶水平增高。

腮腺炎的鉴别诊断包括其他病毒所致感染,如A型流感病毒、副流感病毒、柯萨奇病毒、淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒,以及细菌感染如金黄色葡萄球菌等。腮腺肿大亦可见于Sjögren综合征、结节病、淀粉样变性、服用噻嗪类药物、碘过敏、肿瘤、涎腺管梗阻等情

况。细致检查应能区分腮腺炎与淋巴结病。

治疗

流行性腮腺炎的治疗是姑息疗法，对症处理及保持适当水分和营养。睾丸炎的治疗为卧床休息、阴囊支持、镇痛剂和冷敷。CNS 受累明显者，应住院观察，并予支持疗法。抗病毒药、皮质激素及被动免疫疗法等治疗作用，目前皆未肯定。

预防

流腮减毒活疫苗主动免疫，是流腮预防的里程碑式突破。美国是以流腮、麻疹与风疹的联合疫苗（MMR 疫苗）为 15 月龄至 12 岁儿童进行预防接种，接受者 95% 以上皆可产生保护性抗体水平。4～6 岁时建议再给 1 剂 MMR。易感成人亦应接种流腮疫苗。

美国自 1967 年以来所用减毒流腮病毒"Jeryl-Lynn"株，接种后耐受性殊佳，但也有少数发热、腮腺炎甚至无菌性脑膜炎报道。近年来其他国家发现的疫苗相关性流腮脑膜炎病例数在增多，他们是在接种含 Urabe AM-9 流腮病毒的 MMR 疫苗后发生的，有几例的疫苗病毒是由 CSF 分离到的，核苷酸测序鉴定阳性。美国尚未发现此问题，故 Jeryl-Lynn 流腮疫苗仍可继续应用。

无流腮病史的人（特别是成年男子）接触活动性流腮病人，常面临预防问题。可用血清学方法测试接触者的免疫状态，但此举可能会造成一些延误。现有多种血清学检查方法，确定流腮易感者。中和抗体试验被认为是过硬（"金标准"）测试方法，但技术要求高。血凝抑制试验简便易行，但因可与其他副黏病毒交叉反应，特异性较差。检测"V"（血凝-神经氨酸酶）和"S"（核壳）抗原的补体结合抗体，曾是测定免疫状态的常规方法，现已为更敏感而特异性更高的酶联免疫吸附法（ELISA）所取代。但流腮皮试反映免疫状态则不可靠。1957 年以前在美国出生的人，绝大多数都已经历过自然感染，因此是已免疫的。免疫状况不明者，可以安全应用流腮疫苗，但易感者接触流腮后再为接种，未必能提供保护。

有关应用 MMR 疫苗与发生自闭症（autism）的问题，文献报道争议很多。公众误解导致父母的忧虑，已使免疫接种率下降。但是以后美国和英国进行的大规模流行病学研究，并未发现 MMR 疫苗与儿童自闭症类障碍有何联系。

推荐阅读

Centers for Disease Control and Prevention. Measles, mumps, and rubella—vaccine use and strategies for measles, rubella, and congenital rubella syndrome elimination and mumps control: Recommendations of the Advisory Committee for Immunization Practice (ACIP). MMWR, 1998, 47(RR-08): 1-57.

美国疾控中心免疫工作顾问委员会（ACIP）就 MMR 疫苗应用、消灭麻疹、风疹及先天性风疹综合征以及控制流行性腮腺炎而提出的有关建议。对流腮疫苗的应用论述甚详。

Dales L, Hammer SJ, Smith NJ. Time trends in autism and in MMR immunization coverage in California. JAMA, 2001, 285: 1183-1185.

作者等的研究证明：从美国加州 MMR 免疫覆盖与自闭症的时间关系来看，足以说明儿童发生此症的风险增高与 MMR 免疫无关。

（王贤才，郭聚甫 译；曾汉英，王遇春，莫凌菲 校）

第369章

单纯疱疹病毒感染

Richard J. Whitley

单纯疱疹病毒(herpes simplex virus)是疱疹病毒科(family *Herpesviridae*)成员,它对人类的感染,古希腊时代即有记载。希腊文明的学者们阐释 *herpes* 的含义是"匍行",意指皮肤损害的蔓延性质。近顷已由单纯疱疹病毒(HSV)所致疾病谱,对感染进行了界定。1968年,对单纯疱疹病毒1型(HSV-1)和2型(HSV-2)的抗原性和生物学差异,做了明确阐述。HSV-1更多与非生殖器感染有关,HSV-2则与生殖器感染相关。进一步研究发现:所有疱疹病毒中,HSV-1和HSV-2是关系最密切的,基因组同源性约60%。二者鉴别以DNA限制酶分析最为可靠,但抗原表达和生物学特征的差异,也可用于鉴别。

结构

疱疹病毒科中成员,是按病毒体(virion)结构确定的(图369-1)。HSV中心核为双链DNA,分子量约1亿,至少为80个多肽编码。DNA核外为由162个壳粒构成的衣壳,排列为二十五面对称体。衣壳直径100~110 nm。内膜与壳贴附紧密,为无定形物质。在衣壳和内膜外疏松包围的是来自宿主细胞膜的脂质双层包膜。包膜是由多胺、脂类和糖蛋白等构成的。正是这些糖蛋白,赋予病毒不同的特征,形成独特抗原,并使宿主作出免疫反应。如糖蛋白(gG)赋予HSV的抗原特异性,由此激起的抗体反应,则可对HSV-1(gG-1)和HSV-2(gG-2)作出鉴别。

HSV DNA特征也表现在基因组序列的排列上。基因组由L(长)和S(短)两部分组成,各有独特节段,并能自行倒位,故有4个异构体。从受感染细胞病毒体提取的病毒DNA,有4个等摩群,相差只在两个独特组分的相对取向上。现在还不清楚这种现象的生物学意义。

复制

HSV复制为一多步过程(图369-2)。感染发生后,DNA脱壳,转移到宿主细胞核。接着是为调节蛋白编码的中早期基因(intermediate-early gene)转录,继以早期以后是晚期基因编码蛋白的表达。这些蛋白包括病毒复制和结构蛋白所需的酶类。

病毒核心和衣壳组装在核内进行。核膜处包膜形成和迁出核外,则是通过内质网(endoplasmic reticulum)和Golgi器。病毒膜糖基化即在Golgi器中。成熟的病毒体转移到疱疹内宿主细胞的外膜。子代病毒释出,细胞即随之死亡。所有疱疹病毒的复制都被认为是无效的,非传染性与传染性病毒颗粒之比很高。

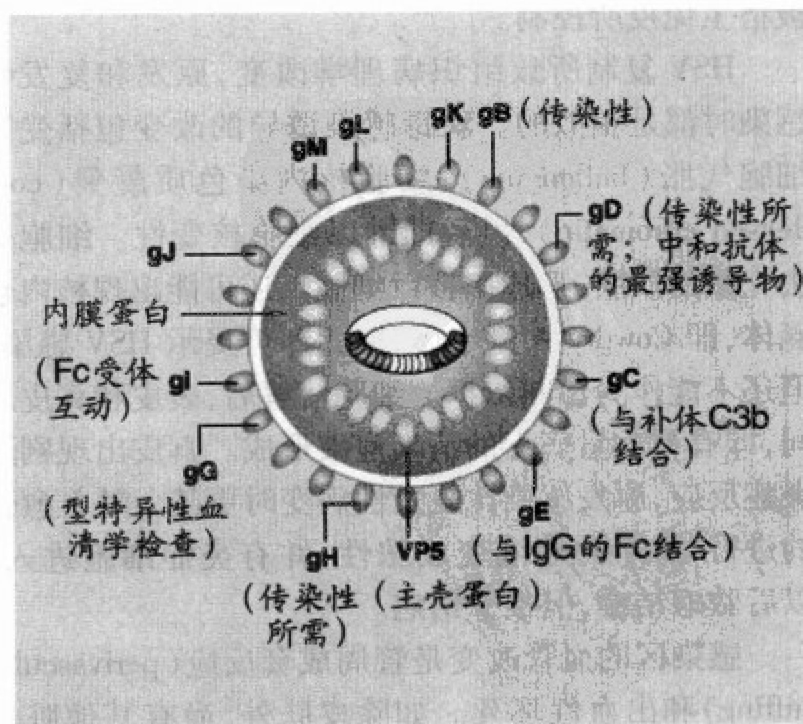


图369-1 HSV病毒图解。

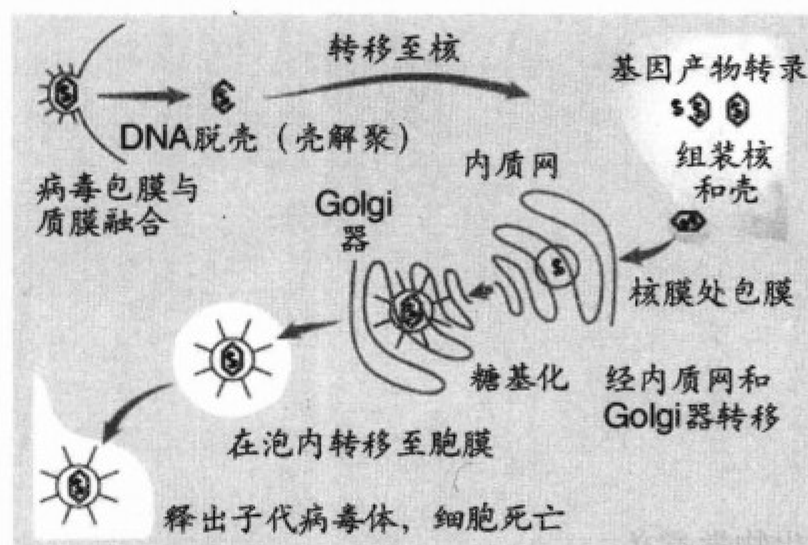


图 369-2 HSV 复制图解。

发病机制和潜伏

无论哪型 HSV，传播的关键因素都是病毒排放者与易感宿主的亲密接触。HSV 接种到皮肤或黏膜后，即在上皮细胞中复制，潜伏期 4～6 日（图 369-3）。随着复制的延续，细胞溶解，发生局部炎症，而在红斑基础上，出现典型水疱。从病毒复制处引流感受染分泌物的局部淋巴管和淋巴结亦受累。病毒血症（viremia）和内脏播散可能决定于宿主免疫功能。但对所有宿主来说，病毒一般都会经末梢感觉神经上行至背根神经节。HSV 在神经组织内复制，即利用末梢感觉神经向黏膜和皮肤表面蔓延。病毒在上皮细胞中继续复制，使初期感染时的损害再次出现，直至感染被宿主免疫所控制。

HSV 复制所致组织病理学改变，原发和复发性感染时都是相似的。病毒感染诱导的改变包括受染细胞气胀（ballooning），细胞核内染色质凝聚（condensed chromatin），以后即继以细胞核变性。细胞失去完整的质膜，形成多核巨细胞。还可能出现核内包涵体，即 Cowdry A 型小体，据此即可提示 HSV 感染，但还不能作为诊断依据。细胞溶解后，表皮和真皮层间，即有含大量病毒的清晰疱液形成。真皮出现剧烈炎症反应，原发感染比复发性病变时更甚。随着愈合的进行，清晰的疱液变成脓性，并有炎症细胞进入。以后脓疱结痂，但很少结疤。

感染区的血管改变是管周成套反应（perivascular cuffing）和出血性坏死。如除皮肤外，尚有其他脏器受累，则以上改变尤为突出，如单纯疱疹性脑炎及新生儿播散性 HSV 感染时。局部淋巴管亦可有感染迹象，并因引流病毒复制区感染性分泌物而有炎症细胞介入。宿主防御机制作用时，受染组织中还有单核细胞涌入。疱疹病毒有一独特之处，即能建立潜伏感染，以显示灭活状态，蛰伏不定时间，以后再次活化（图 369-4）。潜伏的病毒基因可能在染色体外，也可能整合在宿主细胞 DNA 中。

HSV 经感觉神经通路逆行传播到背根神经节，即进入潜伏。潜伏的病毒随时都可能再活化，进入复制周期。潜伏病毒活化虽已是人们熟知的生物现象，但尚未从分子角度尽获其详。已发现能使潜伏 HSV 活化的刺激有应激、月经和紫外线照射。但这些因素具体在神经节水平是如何作用的，现仍未详。再活化临床可能无症状，也可能造成危及生命的病变。

诊断

确诊 HSV，须作病毒分离。可以临床拭样或其他体液接种于易感细胞系，观察典型细胞病理反应。此法诊断 HSV-1 及 HSV-2 感染因复制周期短，故极实用。

如无病毒学诊断条件，则以临床损害的刮屑做细胞学检查，也能作出 HSV 感染的疑似诊断。损害基底刮取的标本，应做涂片，并立即以冷乙醇固定。涂片可作 Papanicolaou、Giemsa 或 Wright 染色。如有核内包涵体及多核巨细胞，即可提示（但非诊断）HSV 感染。此法检查的敏感性只有 60%～70%，故不可用作唯一诊断方法。

其他临床实用的诊断技术还有原位和斑点印迹

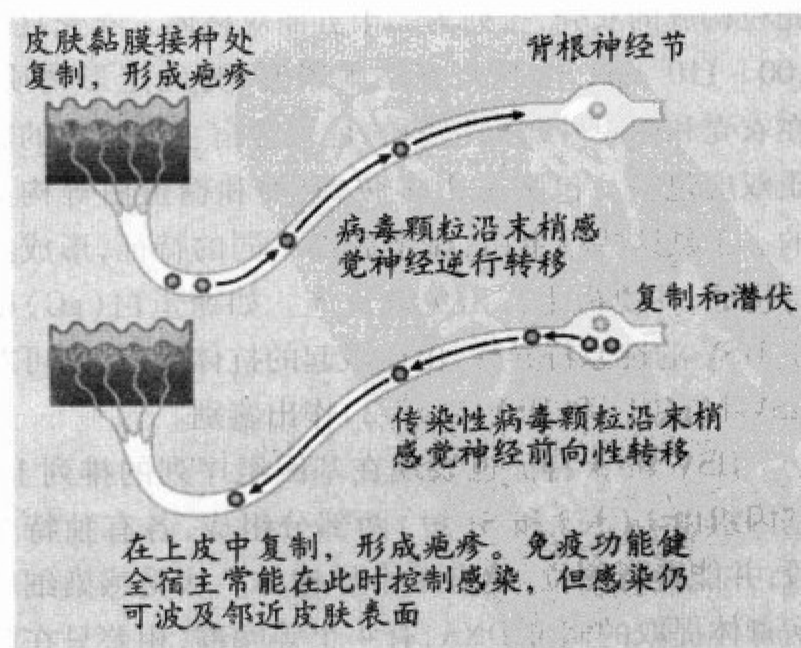


图 369-3 原发性 HSV 感染图解。

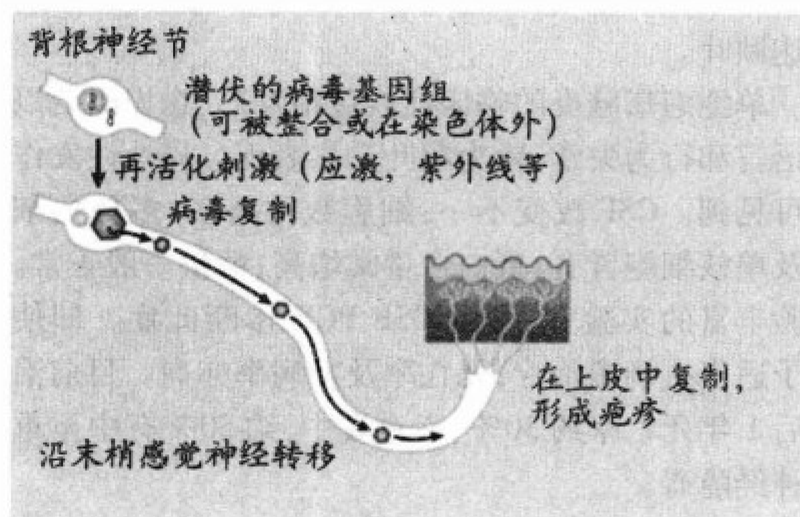


图 369-4 HSV 潜伏和再活化图解。

杂交以及聚合酶链反应(PCR)的 DNA 扩增。后者尤其适用于检查脑脊液(CSF)中 HSV 感染证据。

除了病毒基因产物和病毒 DNA 已有新法检测外,还有改良血清学检查推出。但它们都只能用于回顾性诊断。

临床表现

皮肤黏膜感染

龈口炎

通常由 HSV-1 引起的龈口炎(gingivostomatitis)最常见于5岁以下幼儿,表现为发热、咽痛和咽部红肿,继之口腔和咽黏膜即有水疱或溃疡性损害出现。口咽部复发性 HSV-1 感染最常见的表现形式是唇单纯疱疹(感冒疮),一般出现在唇缘处(图 369-5)。发热、应激(stress)、紫外线照射及其他因素都能促使复发。以口内损害反复出现者甚少。

生殖器疱疹

生殖器疱疹(genital herpes)最常见的病原是 HSV-2。妇女的原发感染常累及外阴、阴道和子宫颈。男子的初次感染最常见于阴茎头、包皮或阴茎干。无论男女,原发损害皆有发热、违和、纳差和两侧腹股沟淋巴结病等症候。妇女常因尿道受累而有尿痛和尿潴留。原发感染伴有无菌性脑膜炎的达10%。男女患者还可因骶髓骶神经根炎(sacral radiculomyelitis)而有神经痛、尿潴留或顽固性便秘(obstipation)。原发感染完全愈合可能需时数周。现已获悉:第一次发生生殖器感染的病人,如果过去其他部位曾患 HSV-1 感染,则病情较轻。HSV-1 抗体似能缓和 HSV-2 临床病变的表达。

无论男女,复发性生殖器感染都是极为痛苦的。复发频度因人而异。值得注意的是:以 PCR 法从生殖器分泌物检出病毒 DNA 的阳性率,比显症性复发率更高。估计约 1/3 病人几无复发或复发次数极少,1/3 病例每年约复发 3 次,另 1/3 每年复发 3 次以上。血清流行病学检查发现:1988 年美国有 HSV-2 抗体的人约 25% ~65%,血清流行率与性伴人数相关。

疱疹性角膜炎

单纯疱疹角膜炎(herpes simplex keratitis)一般为 HSV-1 所致,很多人还伴有结膜炎。据认为这是美国人失明的最常见感染性病因。HSV 角膜结膜炎的典型损害是树枝状溃疡(dendritic ulcers),以荧光素染色最易检出。深层基质受累亦有报道,能影响视力。

其他皮肤症候

HSV 感染可见于皮肤任何部位。医卫人员中常见于皮肤破损处及手指,即所谓疱疹性指瘭疽(疱疹性化脓性指头炎,herpetic whitlows)。同样,摔跤运动员亦可因躯体接触而发生播散性皮肤损害即格斗性疱疹(herpes gladiatorum)。

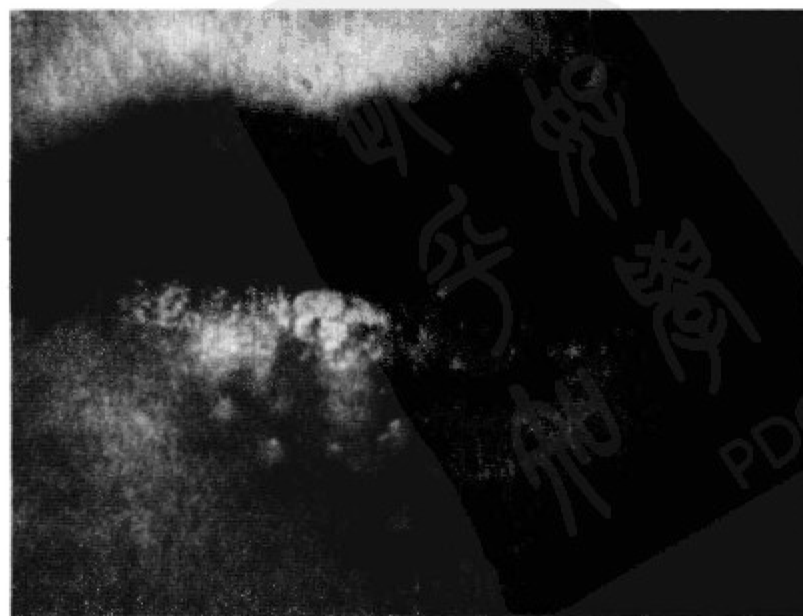


图 369-5 唇单纯疱疹。

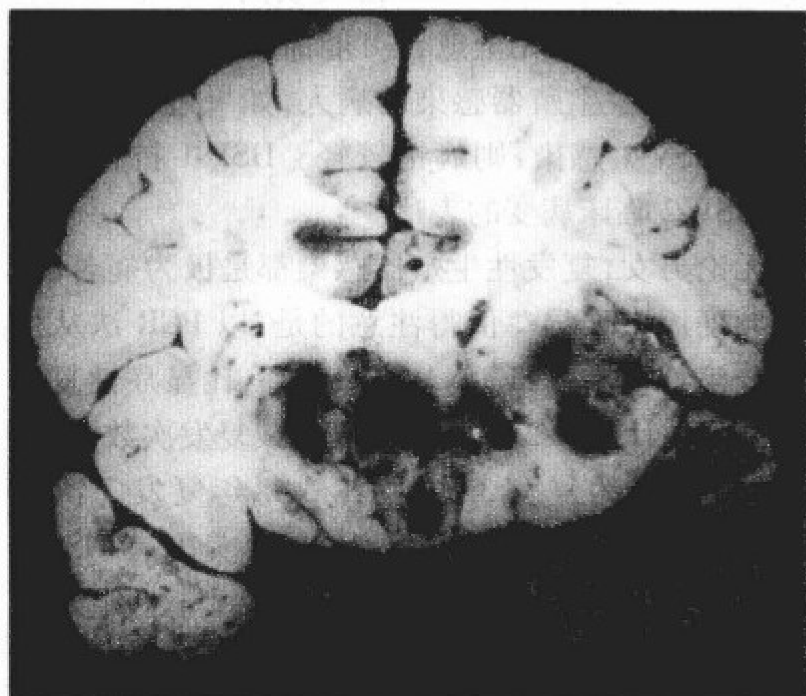


图 369-6 单纯疱疹性脑炎时的出血性坏死。

新生儿单纯疱疹病毒感染

美国每年出生的新生儿中，估计每 3500 人中有 1 例 HSV 感染。约 70% 都是 HSV-2 所致，一般是胎儿分娩时接触母亲传染性外阴分泌物引起的。新生儿 HSV 感染的临床症候可分为 3 类：(1)皮肤、眼和口腔感染；(2)脑炎；(3)播散性感染。皮肤、眼和口腔病为皮肤损害，未涉及其他脏器系统。中枢神经系统受累可以脑炎或播散性感染出现，一般是发生弥漫性脑炎。CSF 改变为蛋白增高和单核细胞增多。播散性感染波及多脏器系统，能引起弥散性血管内凝血(DIC)，出血性肺炎、脑炎和皮肤损害。如无皮肤损害，诊断可极困难；皮肤损害约见于 36% 病例。3 种病型死亡率不一，皮肤、眼及口腔感染为零，脑炎 5%，播散性感染即使已作适当抗病毒治疗，死亡率亦达 25%。这些感染除死亡率高外，脑炎及播散性病变的患儿发病率亦甚可观，即使已作适当抗病毒治疗，也只有 40% 病例能得到正常发育。

单纯疱疹脑炎

单纯疱疹脑炎(herpes simplex encephalitis)的特征是颞叶出血性坏死。病变开始是一侧的，以后波及对侧颞叶，表现为出血性坏死(图 369-6)。目前这是美国局灶性散发性脑炎的最常见病因，每 15 万人口中约有 1 例。病原多为 HSV-1。单纯疱疹脑炎的确切发病机制，仍未尽悉，但有人认为无论原发或复发感染，病毒皆可由神经通路如三叉神经或嗅神经上行到达颞叶。

单纯疱疹脑炎的临床症候包括发热、意识改变以及语言和行为失常，皆为颞叶受累表现。局灶性发作亦可见到。CSF 改变不一，细胞数常增多，多核白细胞及单核细胞皆有；蛋白含量常增高，糖量一般正常。经验丰富的实验室，可由 CSF PCR 诊断此症。即使给予适当抗病毒治疗，死亡率及发病率亦高。目前治疗后 1 年死亡率约 30%；幸存者中，约 50% 有中至重度神经障碍。

免疫功能缺陷宿主的单纯疱疹病毒感染

免疫功能缺陷宿主包括获得性免疫缺陷综合征(AIDS)病人的 HSV 感染，一般是由于潜伏感染的再活化，临床病情更重，并可为进行性，所需愈合时间更长。这类病人的 HSV 感染症候包括肺炎、食管炎、肝炎、结肠炎和播散性皮肤病等。感染人类免疫缺陷病毒(HIV)者可能发生广泛性会阴或口面溃疡。广泛性烧伤病人中，HSV 感染病情亦可加剧。

流行病学

HSV 感染遍及世界各地，发达和欠发达国家皆有报道。人类 HSV 感染的动物媒体尚无所闻，感染发生率亦无季节性差异。病毒是在人体密切接触中，由感染者向易感者传播的，病毒须与黏膜表面或皮肤破损处接触，才能发生感染。由于世界人口中，约1/3 都有过复发性 HSV 感染，而感染又很少致死，因此社会上是有大量 HSV 贮主存在的。

虽然 HSV-1 和 HSV-2 传播途径和侵害部位常都不同，但二者在流行病学和临床症候上也有大量重合处。口腔和唇显然以 HSV-1 感染最为常见。幼儿的原发性 HSV-1 感染常无症状，亦可以龈口炎出现。青年人的原发感染则可发生咽炎，有时为单核细胞增多综合征。血清流行率(seroprevalence)调查证明 HSV-1 感染与社会经济因素有关。作为过去感染迹象的抗体，在社会经济地位较低的群体中，出现较早。这可能是由于居住条件拥挤，与受感染者直接接触的功能较多。来自社会经济底层的人，10 岁届满时抗体检出率已达 75% ~90%，而在中层及上层群体中，

25岁前后的血清阳性率也只有30%～40%。

由于HSV-2感染通常是由性接触获得的，因此在性活动开始前，很少检出HSV-2抗体。从青春期起，各群体中HSV-2感染率都呈进行性增加趋势。总体来说，每5个美国人中约有1人有生殖器HSV-2感染。但像HSV-1感染一样，HSV-2感染的获致率，似亦与社会经济因素有关。重要的是：生殖器疱疹感染已发现是另一重要性传播病毒HIV的危险因素。

局限性复发性HSV-2感染，是妊娠期间HSV感染的最常见表现形式。感染殃及胎儿，最常见的原因是分娩时排放病毒。由于胎儿HSV感染一般是分娩时与母亲生殖器传染性分泌物接触所致，因此测定此时病毒排放情况极为重要。无症状HSV感染孕妇宫颈排放率约1%。颇饶兴味的是：发生新生儿HSV病的婴儿，母亲分娩时大多毫无生殖器HSV感染症状，而且既无外阴疱疹的过去史，也未有过生殖器疱疹的性伴。这些妇女在有孩子发生新生儿HSV感染的妇女中，约占60%～80%。

治疗

HSV-1和HSV-2感染，抗病毒药治疗皆有效（第358章）。目前对免疫缺陷宿主的HSV感染、新生儿HSV感染、单纯疱疹脑炎和临近产期的孕妇单纯疱疹，治疗都首选阿昔洛韦。❶如病情已危及生命，当以静脉注射为宜。免疫功能正常宿主如初发生殖器疱疹病情严重，亦应静注阿昔洛韦，包括已有尿潴留及无菌性脑膜炎等并发症的病例，剂量5 mg/kg 8小时1次，共5～7日。注意阿昔洛韦静注时如注入过快或病人脱水，可能在肾小管形成结晶。

免疫缺损宿主的皮肤黏膜HSV感染如非危及生命，亦可口服阿昔洛韦、法昔洛韦或方昔洛韦。初发生殖器疱疹，亦可如此治疗。但复发性感染阿昔洛韦疗效差。

预防

目前尚无获准应用的HSV疫苗。但实验性HSV-1和HSV-2疫苗已在评估中。接受实体脏器及骨髓移植者，紧依移植后这段时间，应以阿昔洛韦(acyclovir)、法昔洛韦(valaciclovir)及方昔洛韦(famciclovir)防止潜伏病变的再活化。

其他考虑

单纯疱疹病毒已用于实验性基因疗法。脱除$\lambda_1$34.5基因，即可剔除神经毒性和潜伏趋势。这些基因工程病毒现正在多形性成胶质细胞瘤(glioblastoma multiforme)和结肠直肠癌肝转移病人中实验测试。

A级论证文献

❶Watts DH, Brown ZA, Money D, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of acyclovir in late pregnancy for the reduction of herpes simplex virus shedding and cesarean delivery. Am J Obstet Gynecol, 2003, 188: 836－843.
妊娠晚期阿昔洛韦减少单纯疱疹病毒排放和剖腹产的随机双盲安慰剂对照试验。

推荐阅读

Engelberg R, Carrell D, Krantz E, et al. Natural history of genital herpes simplex virus type 1 infection. Sex Transm Dis, 2003, 30: 174－177.
生殖器1型单纯疱疹感染复发不多，随着时间的推移还会进一步减少。

Kleymann G. Novel agents and strategies to treat herpes simplex virus infections. Expert Opin Investig Drugs, 2003, 12: 165－183.
单纯疱疹病毒感染现有治疗药物和试用药评价。

Weidmann M, Meyer-Konig U, Hufert FT. Rapid detection of herpes simplex virus and varicella-zoster virus infections by real-time PCR. J Clin Microbiol, 2003, 41: 1565－1568.
实时PCR快速检测单纯疱疹病毒和水痘－带状疱疹病毒感染，敏感性在95%以上，特异性接近

100%。

Whitley RJ, Roizman B. Herpes simplex virus: Is a vaccine tenable? J Clin Invest, 2002, 110: 145 - 151.
探讨单纯疱疹病毒疫苗的可行性，并对预防原发（而非复发）感染持乐观态度。

Whitley RJ, Roizman B. Herpes simplex virus infection. Lancet, 2001, 357: 1513 - 1518.
单纯疱疹病毒感染的综述。

Wolf R, Wolf D, Orion E, et al. Long-term prophylactic antiviral therapy for recurrent herpes simplex: The controversy goes on. Clin Dermatol, 2003, 21: 164 - 167.
长期服用抗病毒剂预防单纯疱疹复发的作法是否合适，仍有争议，作者复习文献，认为综合意见一般是不支持长期用药的。

Yeung-Yue KA, Brentjens MH, Lee PC, et al. Herpes simplex virus 1 and 2. Dermatol Clin, 2002, 20: 249 - 266.
单纯疱疹1型和2型感染综述，包括发病机制，传播，型特异性诊断试验，新疗法（包括西多福韦〈cidofovir〉及瑞司夸莫〈resiquimod〉）等。

（王贤才，郭聚甫 译；曾汉英，朱美珍，莫凌菲 校）

第370章
人巨细胞病毒的有关感染

William J. Britt

人巨细胞病毒(human cytomegalovirus;HCMV)是最大也是结构最复杂的人疱疹病毒(human herpesvirus)。它的线状双链DNA基因组有250 000碱基对,编码蛋白可能在200种以上,但是比较不同灵长类DNA序列提示由HCMV编码的蛋白数可能将近100。现知感染有两种类型:原发性和非原发性。由于HCMV感染在宿主体内持续终生,因此非原发感染可能是过去感染的再活化,或为原病毒株的复感。人类免疫估计有保护性,因为免疫功能健全宿主罕有临床感染迹象发生。同种移植后皮质激素及其他免疫抑制药所致免疫抑制、人类免疫缺陷病毒(HIV)感染病人的淋巴细胞匮乏,以及胎儿免疫功能发育失常等特定群体,皆可发生HCMV诱导性疾病。

流行病学

HCMV在群体中流通,尚未发现有流行性和季节性。在发展中国家,HCMV大多是在儿童早期获得,可能是由于哺乳或居住条件拥挤所致。在这些群体中,到达生育年龄前,血清阳性率已接近100%。美国的血清流行率(seroprevalence)则与年龄及社会经济状况有关。社会经济地位低下的群体,到生育年龄时,血清流行率常已达90%以上,而在社会经济地位较高的人士中,步入成年时血清阳性率约为50%。

病毒传播已发现几种途径,包括性接触后的传播。过去的研究已证实精液和子宫颈分泌物中,都有大量病毒。流行病学调查也证明:性传播疾病(STD)史与HCMV血清阳性有相关性。这些情况说明HCMV是一种性传感染。幼儿传播是HCMV感染的另一重要途径。儿童保健中心的周密流行病学调查证明:幼儿可以相互传播,还可传播给成年保健人员和易感的父母。儿童作为病毒主要来源的重要性,只要考虑到这两点就足以说明,即所有婴儿中,约1%是带着HCMV出生的(先天性),而血清阳性母亲哺乳的婴儿,约30% ~70%将由此受感染。而这些婴儿受感染后,常由尿或涎液排出大量病毒,持续数月至数年,因此是传染性HCMV的重要贮主。此外,研究还证明:过去已受感染的育龄妇女,还能复感新病毒株,提示即使在已有血清免疫的群体中,HCMV也能迅速传播。

住院病人与病毒的接触,主要来自血制品和器官移植。在对血制品进行常规血清学筛检前,传播率大致稳定在每单位全血2.5%。大量研究证明:各种血制品中的白细胞,是输血所致HCMV感染的主要来源。采取措施减少血制品中白细胞污染,筛检供血者,使供、受双方HCMV血清学状况相配,已使输血所致HCMV感染的发生减少。HCMV在院内对卫生人员的传播则不常见,即使是护理大量排出HCMV病人(如先天性受感染婴儿)的医护人员。

病理

虽然体外试验只有人成纤维细胞(fibroblast)能稳定接受HCMV传播,但从感染者多种脏器和细胞型中,都能分离到HCMV。从血管内皮、几乎所有脏器(包括内分泌和外分泌器官)的上皮以及中枢神经系统(CNS)神经元细胞,都已检出HCMV。病理改变自广泛组织破坏到孤立性巨细胞改变。后者的典型组织学表现是细胞增大(cytomegalic cells),胞质稀少,有一大核,核仁及核内包涵体突出。脏器功能失常程度常远远超过由病变组织中检出的受到病毒感染的细胞数。

发病机制

限制HCMV感染机制,虽已提出细胞、抗体和细胞因子等反应,但在多数情况下,直接证据仍甚贫乏。对骨髓和实体脏器同种移植受体的大量研究,已发现HCMV特异性T淋巴细胞反应抑制与HCMV相关感染易感性特别是临床病变的内在联系。这些反应包括Ⅱ类主要组织相容性(MHC-Ⅱ)限制性$CD4^+$ T淋巴细胞和MHC-Ⅰ限制性$CD8^+$胞毒性T淋巴细胞(CTL)。有几家研究所的资料提示:作为保护性细胞免疫反应主要目标的病毒体结构蛋白数量有限(pp 65和pp 150)。同种骨髓移植受体获得自体HCMV特异性CTL后重建免疫保护,就是这种CTL在保护性免疫机制中作用的直接证据。

还有几份研究证明:被动转移的抗病毒抗体,不能防止易感病人的HCMV感染,但能使HCMV感染有关的临床病变受到影响。自然杀伤细胞(NK细胞)与细胞因子在HCMV感染过程中的作用仍未明了,但从HCMV感染的动物模型看来,估计这些反应在抵御HCMV病中会起到重要作用。此外,还已证明HCMV编码的几种病毒功能是:(1)减少Ⅰ、Ⅱ类组织相容性主抗原在病毒感染细胞表面的表达,以后还会干扰抗原呈递和被HCMV特异性T细胞的识别;(2)防止对病毒感染细胞的NK识别;(3)编码抗炎性细胞因子和功能性趋化因子受体分子,使炎症性细胞因子和趋化因子作用受到抑制。总体来说,病毒的这些基因产物估计是对免疫起逃逸作用,从而在宿主具有有效免疫反应的情况下,HCMV仍能持续存在。但是还须指出,这些免疫逃逸功能在HCMV感染的临床过程中有何重要性,现仍未详。

病毒的非溶解效应对与HCMV感染有关的临床症候起何作用,现在了解也很有限。同种移植受体HCMV感染后的细菌和真菌感染的临床综合征,与病毒的免疫调节作用是一致的。但HCMV这种免疫抑制作用究竟缘何而起,此中具体功能仍未充分明了。

临床表现

免疫缺损病人急性HCMV感染的临床症候已有充分报道,但对慢性即持续性感染的临床表现,尚无足够了解。后者可能包括炎症性血管病变如冠状动脉粥样硬化和移植血管硬化等。很多研究认为HCMV与冠状动脉硬化有关,为了阐明持续性HCMV感染在心血管病中的可能作用,已从同种移植排异的动物模型和心脏同种移植受体两方面作过研究。现在还不了解的是:病情进展是否直接关系到HCMV与宿主炎症反应的协同作用,以及HCMV在这些疾病的发生中,是否对其他感染性病因起到辅助作用。

有免疫活力的病人

虽然在有免疫功能的宿主,HCMV感染很少引起明显临床病变,但免疫活力正常宿主少数情况下也会出现类单核细胞增多综合征(mononucleosis-like syndrome)。传染性单核细胞增多症中,约8%可能是HCMV引起的,临床上它与Epstein-Barr病毒(EBV)所致单核细胞增多无何区别,只是嗜异阴性(heterophilic negative)。临床以非特异性体质性症状为主,如违和、纳差、低烧等。实验室检查主要如非典型淋巴细胞增多、化学性肝炎和胆汁淤积等,血小板减少亦偶见。输血所致HCMV感染也有类似但常更激烈的改变,包括过去描述过的心肺转流(体外循环)后的灌注后综合征(postperfusion syndrome)。

新生儿

美国所有活婴分娩中,约1%有先天性HCMV感染(出生时已有),其中约10%将有巨细胞性包涵体病症候,如淤点、肝脾大、黄疸、小头畸形等。实验室检查可见血小板减少、胆汁淤积和肝细胞损害等改变。虽然几乎所有终器病变都是自限性的,但与先天性HCMV感染有关的CNS损害则是永久性的,能引起明显发育滞后、惊厥、宏观神经缺失和耳聋(最常见)等改变。亚临床性先天性HCMV感染发生永久性CNS后遗症的较少,但亚临床感染的婴儿中,约8%~15%有CNS损害,如感觉神经性耳聋等。两种类型先天性HCMV感染都有病毒长期排出,持续多年,成为社会HCMV的重要疫源。

移植受体

同种移植后HCMV感染,是移植后阶段最常见的感染。血清阳性肾移植受体,移植后估计50%~100%排出HCMV。虽然绝大多数病人不会出现侵袭

性 HCMV 感染症候,但 HCMV 仍是接受心、肺-心、肝和骨髓移植者的主要病因。以骨髓移植而言,HCMV 肺炎就是主要的感染性致死病因,死亡率约 50% ~ 60%。同种移植时 HCMV 感染的来源是:(1)HCMV 血清阳性受体的感染再活化;(2)后移植期输入的外源性血制品;(3)最常见的是来自 HCMV 血清阳性供体提供的移植器官。HCMV 血清阴性受体接受 HCMV血清阳性供体提供的同种移植器官,发生感染和疾病的风险最高(第 298 章)。可使实体器官同种移植受体发生有临床意义的 HCMV 感染的因素,还有尸体脏器移植、含白细胞的血制品和可使 T 淋巴细胞枯竭的免疫抑制剂如抗胸腺细胞球蛋白、抗 CD8 单克隆抗体等。已有几份研究报告证明:移植受体的 HCMV 负荷,无论供-受双方情况如何,都是预测侵袭性病变的最重要因素。就同种骨髓移植受体而言,HCMV 感染的轻重,常与移植物抗宿主病(graft-versus-host disease)的发生平行。

HCMV 感染的临床症候,一般发生在移植后 4 ~ 6 周,可以各种终末器官病出现,如肺炎或肝炎,更常见的则是出现类似 HCMV 单核细胞增多症的综合征,如发热、白细胞及血小板减少、肝炎等症候。几乎所有病人都能从尿中分离到 HCMV,部分病人能从血中分离到。后者可能在侵袭性多脏器病发生前出现。可能成为致死性侵袭性感染的有肺炎、胃肠道严重溃疡性疾病和穿孔、危及生命的肝炎等。HCMV 肺炎最常见的情况是起病隐匿,以弥漫性间质性肺炎出现,如无特异治疗,即可呈进行性发展。HCMV 病可能导致同种移植物的急性丧失,原因可能是病毒对移植物的直接侵袭(如肝移植时),也可能是免疫抑制程度减低的间接影响,因为治疗侵袭性 HCMV 病时可能须作此调整。HCMV 感染似也能使同种移植物的长期成活率减低。这在心脏同种移植时,被认为是病毒促使植入心脏的冠脉硬化进程加速,而肝移植时则可能为 HCMV 增加 MHC 抗原表达,从而提高免疫机制对移植物的识别,致使肝内胆管结构丧失,同时发生血管硬化。

艾滋病患者

HCMV 是获得性免疫缺陷综合征(艾滋病,AIDS)患者发病和死亡的重要原因(参见本书卷 XXIV)。由于性传播在成人群体 HCMV 传播中的重要作用,因此 HIV 感染者中 HCMV 血清阳性率几达 100% 是不足为异的。也正因此,内源性病毒和频繁性接触对病毒株的复感,可能是这些人 HCMV 感染的来源。尽管体外试验提示 HCMV 可能有提高 HIV 复制的作用,但合并 HCMV 感染对艾滋病发展的作用仍有争议。这个群体发生侵袭性 HCMV 病的危险因素包括 $CD4^+$ 淋巴细胞数 $<50/mm^3$。就在不久以前,侵袭性 HCMV 病的发生还被认为是预后不祥的信号,因为已发现终末器官 HCMV 病的病人,总体存活时间将大为缩短。

艾滋病患者的侵袭性 HCMV 感染,几乎包括一切脏器系统的终末器官病,其中最常受累的 3 个系统是:CNS,胃肠系统,肺系统。抗病毒新药问世前,长期幸存的艾滋病者中,约 8% ~25% 发生这种侵袭性 HCMV 感染。在这个群体中,与 HCMV 有关的最常见也是最重要的疾病是视网膜炎(retinitis)。弥漫性和局灶性脑病以及骨髓病、神经病等,在同种移植受体中虽不常见,但在 HIV 感染者中则已归咎于 HCMV。胃肠受累有结肠炎和食管炎,其次是胃炎。但 HCMV 结肠炎的临床和实验室表现,常与其他胃肠病原体偕在,因此 HCMV 的主要病原体地位不无可疑。与此相似,多数研究也不把 HCMV 看作是艾滋病患者肺炎的重要病因。自强效抗反转录病毒疗法推出以来,艾滋病者中侵袭性 HCMV 病的发生已大为减少,而免疫恢复(重建)被认为是这些人侵袭性 HCMV 病减少的内在机制,疾病消失和血浆中病毒 DNA 清除,与 $CD4^+$ 淋巴细胞数的增加是相关的。

诊断

诊断 HCMV 可由尿、涎液、血液或活检样本中分离病毒,如有符合 HCMV 感染的症状,即可作此检查。因免疫细胞化学的改进和离心强化培养技术的推出,从临床样本中鉴定 HCMV 所需时间已缩短到 24 小时以内。但是现在还没有合适方法,鉴别急性侵袭性感染和原有感染再活化的外周性病毒排放。但也促成了在移植受体和艾滋病患者中,开始病毒负荷量测定的诊断方法,如 HCMV 血培养、活检样本培养和聚合酶链反应(PCR)定量测定等,这些都比病毒尿定量检查更贴近侵袭性病变的实况。

如病毒特异性 IgG 和 IgM 抗体都予测定,则 HCMV血清学检查亦有重要价值,但通常只用于正常宿主。只是测定 IgG 抗体,意义有限,因为群体中 HCMV血清流行率甚高,而对病毒的抗体反应是持续存在的。HCMV 特异性 IgM 抗体在正常宿主大多持

续4月之久，但对免疫障碍宿主侵袭性感染的诊断预测作用则常甚有限，因为阳性率很低，实无预测意义。有几份研究证明孕妇HCMV特异性IgG抗体亲和性的成熟，与原发性HCMV感染经历的时间有关。临床医生可以利用这种测定，由病人的一次性IgG抗体阳性效价，估计感染的慢性程度。但要以这种方法，对疑有急性HCMV感染的孕妇作出评估，尚须进行更大规模的随访研究，才能推广。

更新的诊断方法如应用几种不同体液的PCR以及活检取材用作模板等。PCR已成功用于病毒血症和血浆HCMV DNA的检测。PCR定量结果已被界定为病毒负荷阈值，超逾此限，则发生侵袭性疾病的可能性很大。同样，还有一种病毒负荷的半定量法，是以单克隆抗体检测多形核白细胞中病毒编码蛋白，即抗原血症测定，对同种移植受体和艾滋病者的侵袭性病变似有预测作用。虽然不如PCR敏感，但与PCR定量法对比，也能起到类似的预测作用，而技术操作更为简捷。

治疗

直到不久以前，HCMV感染仍无有效抗病毒疗法。现有两种药物，即更昔洛韦(ganciclovir)和膦甲酸(forscarnet)，体外、体内试验皆有病毒抑制作用；治疗移植受体和艾滋病者侵袭性HCMV病的作用，已为临床试验所证实。但二者皆有明显毒性，常使长期治疗难以坚持。更昔洛韦的剂量限制性造血毒性，常发生有临床意义的中性粒细胞减少。近来在CMV感染治疗上取得的最重要进展是有一种口服制剂伐更洛韦(valganciclovir)的推出，它是更昔洛韦的缬氨酸酯(valine ester)，已获准用于侵袭性CMV感染的治疗。早期研究提示更昔洛韦口服生物利用率差的问题，是以口服剂量的大幅增加来解决，而伐更洛韦口服疗效，似能与更昔洛韦静脉注射相当。更昔洛韦稍作化学修饰形成的伐更洛韦，就能取得良好的口服生物利用率。药动学研究证明血清活性药物水平与更昔洛韦注射疗法相当。[1]临床研究也证明更昔洛韦口服和静脉注射制剂的疗效与毒性是相似的。[2]膦甲酸则有明显肾毒性，故氮质血症者应用受限。此外，免疫缺损宿主长期用药，还可使病毒对二者产生耐药性。HCMV视网膜炎局部治疗为眼内注射西多福韦(cidofovir)和反义寡核苷酸(antisense oligonucleotides)。二者皆能充分耐受，无系统毒性。

这些药物也许最好是用作移植后的预防。膦甲酸和更昔洛韦都已成功地用于实体器官和骨髓移植后，减少HCMV病的发生率。近来的用药方案包括病毒负荷定量测定和对有可能发生侵袭性病变患者的先期疗法(preemptive therapy)。这样做不仅更符合成本效益原则，也能减少用药过滥诱导耐药性的发生。

HCMV感染的免疫预防法包括抗体被动转移和活病毒疫苗的限制性临床试验。静脉注射含抗HCMV抗体的免疫球蛋白，虽然在实体器官移植受体的临床试用中已有不俗表现，但其应用仍有争议。用于骨髓移植亦有争议，因为现有资料提示由此可能获得的有利效果，似为尚未充分认识的免疫调节作用，影响到移植物抗宿主病(GVHD)的轻重。以复制HCMV病毒诱导保护性免疫反应的主动免疫法，已在肾移植受体中作过有限试验。虽然有迹象提示此举可能产生保护性免疫，但认识仍未一致。

补充阅读

❶Lalezari J, Lindley J, Walmsley, et al. A safety study of oral valganciclovir maintenance treatment of cytomegalovirus retinitis. J Acqir Immune Defic Sydr, 2002, 30: 392 – 400.
巨细胞病毒性视网膜炎伐更洛韦口服维持疗法的安全性研究。

❷Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S, et al. A controlled trial of valgancyclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. N Engl J Med, 2002, 346: 1119 – 1126.（按：此文后又误刊于 N Engl J Med, 2002, 347: 862.）
伐更洛韦用作巨细胞病毒性视网膜炎诱导疗法的对照试验。

推荐阅读

Cope AV, Sabin C, Burroughs A, et al. Interrelationships among quantity of human cytomegalovirus (HCMV)

DNA in blood, donor-recipient serostatus, and administration of methylprednisolone as risk factors for HCMV disease following liver transplantation. J Infect Dis, 1997, 176: 1484 – 1490.
研究肝移植后血中 HCMV DNA 含量、供体和受体血清状态和应用甲泼尼龙作为肝移植后 HCMV 病危险因素的相互关系。作者等对实体脏器同种移植受体病毒负荷与发病关系的全面研究,还证明病毒负荷作为发病预测因子,无论供受双方血清学互配状况如何都是实用的。

Flint SJ, Enquist LW, Krug RM, Skalka AM. Principles of Virology: Molecular Biology, Pathogenesis, and Control. Washington DC: ASM Press, 1999.
专著:《病毒学原理:分子生物学、发病机制和控制》,对疱疹病毒的分子生物学有精彩评述。

Hart GD, Paya CV. Prophylaxis for CMV should now replace pre-emptive therapy in solid organ transplantation. Rev Med Virol, 2001, 11: 73 – 81.
复习实体脏器同种移植时更昔洛韦预防疗法对受体的好处,认为现在应以此代替先期治疗。

Limaye AP, Raghu G, Koelle DM, et al. High incidence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection among lung transplant recipients receiving preemptive therapy. Infect Dis, 2002, 185: 20 – 27.
报道 CMV 感染的实体脏器移植受体中,因接受先期预防而发生的更昔洛韦耐药问题。

Ljungman P. Prophylaxis against herpesvirus infections in transplant recipients. Drugs, 2001, 61: 187 – 196.
讨论移植受体疱疹病毒感染的抗病毒治疗问题。

Ljungman P, Larsson K, Kumlien G, et al. Leukocyte depleted, unscreened blood products give a low risk for CMV infection and disease in CMV seronegative allogeneic stem cell transplant recipients with seronegative stem cell donors. Scand Infect Dis, 2002, 34: 347 – 350.
以 CMV 血清阴性供体未经筛检的白细胞匮乏性血制品为 CMV 血清阴性受体做同种干细胞移植,发生 CMV 感染和 CMV 病的风险减低。

Singh N. Preemptive therapy versus universal prophylaxis with ganciclovir for cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. Clin Infect Dis, 2001, 32: 742 – 751.
实体脏器移植时更昔洛韦先期疗法与普遍性预防的比较。

Singh N, Paterson DL, Gaywoski T, et al. Cytomegalovirus antigenemia directed preemptive prophylaxis with oral with I. V. ganciclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in liver transplant recipients: A randomized, controlled trial. Transplantation, 2000, 70: 717 – 722.
实体脏器(肝)同种移植受体根据血清巨细胞病毒抗原情况以更昔洛韦口服或静注,预防巨细胞病毒病的随机对照试验。

Soderberg-Naucler C, Nelson JA. Cytomegalovirus. In Ahmed R, Cheh I(eds): Persistent Viral Infections. New York: John Wiley & Sons, 1999.
专著:《持续性病毒感染》中,有关巨细胞病毒发病机制和持续存在的论述。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,朱美珍,莫凌菲 校)



第 371 章

传染性单核细胞增多症:EPSTEIN-BARR 病毒感染

Elliott D. Kieff

定义

传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis;IM)是以头痛、违和、发热、咽炎、咽淋巴增生、淋巴瘤、非典型淋巴细胞增多、嗜异抗体和轻度短暂肝炎为特征的临床综合征,青少年中最为常见,但较大成人和青春期前儿童也能发生。

病原学

少年时期原发性 Epstein-Barr 疱疹病毒(EBV)是嗜异阳性(heterophile positive)传染性单核细胞增多症(IM)的常见病原。很多青少年和大多数成人都已感染 EBV,并在涎液中排出 EBV。初次感染时,EBV 在口咽上皮中复制,并在上皮下、扁桃体和体循环 B 淋巴细胞中建立"隐性"感染,促使 B 淋巴细胞增生。EBV 感染诱导自然杀伤细胞(NK 细胞)的强烈反应,继以 T 细胞的独特扩增反应。IM 的临床症候大多是由于胞毒性 T 淋巴细胞清除已因 EBV 感染而增生的 B 淋巴细胞及炎症细胞因子释出所致。原发性 EBV 感染数周后,EBV 在非增生性 B 淋巴细胞中建立长期隐性感染。隐性感染的 B 淋巴细胞来到靠近口咽上皮表面处散布已因上皮细胞溶胞性感染而扩增的病毒时,感染即再次活化,涎液中亦有病毒排出。

EBV 的临床意义很多都是 EBV 为在正常人体长期潜伏而施展的非常手段造成的,最初是促使受到隐性感染的 B 淋巴细胞大肆繁殖。EBV 和密切相关的 Kaposi 肉瘤疱疹病毒都是潜含致癌作用的人类疱疹病毒。举例来说,EBV 原发感染时,就能使免疫功能已受抑制的器官移植受体,感染人类免疫缺陷病毒(HIV)者,以及不能对 EBV 感染的 B 细胞增生期作出有效 T 细胞反应的遗传性易感者等,引起 B 细胞恶性增生性病变(malignant B-cell lymphoproliferative disease)。EBV 感染的 B 细胞增生期,有 T 细胞反应发生。原发感染后,EBV 即与某些情况下免疫缺陷者的淋巴细胞增生症(LPD)存在病原学上的联系,包括 Burkitt 淋巴瘤,Reed-Sternberg 阳性 Hodgkin 病,某些 T 细胞性淋巴瘤,淋巴瘤样肉芽肿瘤(lymphomatoid granulomatosis),退行性鼻咽癌(anaplastic nasopharyngeal carcinoma),少数胃癌,免疫缺陷者的平滑肌瘤(leiomyomas)等。

多数人都有两型 EBV(EBV Ⅰ型和Ⅱ型)和很多密切相关的病毒株或变种持续存在。Ⅰ型和Ⅱ型 EBV 相差只在少数 EBV 编码核蛋白的一级氨基酸序列上,也是 B 淋巴细胞增生的隐性感染时表达的核蛋白。它们在 EBV 推动的 B 细胞增生和 EBV 与 Kaposi肉瘤疱疹病毒的鉴别上,都是至关重要的。

流行病学

EBV 感染一般是通过未免疫者的口咽上皮,与已受感染者涎液的直接接触。几乎所有成人都已感染 EBV,B 淋巴细胞中,带有不同状态的隐性感染,并常由涎液排出 EBV。但母亲向胎儿垂直传播的情况很少。虽然从乳液中能检出 EBV DNA,但新生儿和婴儿因哺乳受感染的情况极少,也未被充分证实。非西方国家中,儿童早年无症状感染率高,也许与半岁后食物预嚼、口口相授有关。幼儿共用玩具的传播问题,尚未作过研究。儿童和青少年受感染,一般是由于共同进食和接吻所致。病毒在吐出的涎液中可能存活时间很短,因为在大学生易感室友间一般不会发生传播。还在主要来自中、上阶层的美国和西欧大学

生中做过典型IM流行病学研究,这些人很多或大多数过去都未感染过EBV。这些青少年很多是由"长吻"获致原发性EBV感染的,而由原发感染发生典型IM的,多达30%~50%。

虽然原发感染期间和此后数月中,涎液里EBV含量最大,但此后病毒复制一直都在口咽部持续进行,复制数量较少,但会持续多年甚至终生。原发性口咽感染过程中,EBV感染B淋巴细胞,最初是促其增生,并在小部分成熟B淋巴细胞中无限期持续,特别是在扁桃体中。未经免疫的易感者输入含活B淋巴细胞的全血、骨髓、血液成分或器官,将引起显症性原发感染,与IM及巨细胞病毒性输血后综合征无异。骨髓移植后,供体病毒可能成为受体的主体,成为口咽中所含病毒的主体,说明来自供体骨髓或血液的细胞如B淋巴细胞,是持续性隐性感染所在部位,也是对上皮继续感染的病毒来源。涎腺和宫颈分泌物中也有EBV发现,说明隐性感染的B淋巴细胞能把病毒传播给其他上皮组织。所有群体中,90%以上成人都有曾经EBV感染的血清学证据,都是病毒携带者。

曾受感染的正常人几乎都已免疫,不会继发与EBV有关的明显IM。与EBV有关的继发情形很少,可能提示间歇性或持续性显症性EBV感染发生这种罕见情况,可能有家族也许是遗传性基础。口咽暂时或持续带有第二、第三或多株EBV的情况较多,特别是在HIV感染及其他免疫功能缺损者中。性行为活跃的HIV感染者,口咽部更易有几个株(型)EBV同时移生。但在末梢血隐性受染的B淋巴细胞中一般是以某一EBV株为主。

所有群体中,大多数人的B细胞群都以Ⅰ型EBV为主。但非洲撒哈拉以南地区,以Ⅱ型EBV为主的也不少见,而在世界其他地区,除非裔人士外,B淋巴细胞中很少见到Ⅱ型EBV。考虑到非洲以外B淋巴细胞都以Ⅰ型EBV感染为主,而非洲以外性事活跃的HIV感染者中却常有Ⅱ型EBV移生,也是有些令人惊异的。

EBV感染只限于人类,但东半球大部分和西半球部分灵长类中,都有与EBV密切相关的病毒地方性流行。由于这些灵长类病毒与EBV关系极为密切,因此动物感染后对EBV感染常有保护性。东、西半球都有些灵长类动物的细胞很易感染EBV。未受感染灵长类的EBV或其天然相关病毒的实验性感染,是人类EBV感染的唯一同源实验模型(orthologous experimental model)。

表371-1

传染性单核细胞增多症的临床症候

常见症候	单或多神经炎
脾大(50%)	横贯性脊髓炎
呕吐(20%)	Guillain-Barré综合征
肝炎(20%~50%)	眼葡萄膜炎
黄疸(5%)	脾包膜下出血或破裂
腭淤点	心肌炎
皮疹(4%)	心包炎
白蛋白尿(10%)	心脏传导阻滞
	肾病综合征
次常见症候(0.5%~1%)	肾功能失常
咳嗽	腹泻
肝炎	溶血性贫血及抗i抗体
颈项强硬	血小板减少
无菌性脑膜炎	粒细胞减少
脑或大脑炎	全血细胞减少
小脑功能失常	噬红细胞综合征

临床表现

在病原体发现以前,传染性单核细胞增多症作为一个临床单独实体,至少已有40年历史。未免疫的青少年受感染后,经过2~3周潜伏期,大多出现违和、头痛、发热、咽炎和淋巴结病,持续1周至数周。体温可达40℃。扁桃体及颈淋巴结可极肿大,并有疼痛和压痛。实验室检查可见淋巴细胞相对或绝对增多,作用于马或牛红细胞的抗体即嗜异抗体(heterophile antibody)效价增高。多达40%的末梢淋巴细胞为非典型大细胞,胞质异常丰厚,有一大而苍白的多形性核仁。其他常见表现见表371-1。违和及软弱,数月中皆可复发。原发性EBV感染并接受青霉素或氨苄西林治疗的病例,发生皮疹的显然多于未治病例及以其他疾病接受青霉素治疗的病例。正常人的急性传染性单核细胞增多症,几皆可以1~4个月完全恢复。持续性系统性、出血性、心脏或神经性病变皆罕见。除青少年群体外,原发性EBV感染一般不会引起表现完备的传染性单核细胞增多综合征。幼儿中因原发性EBV感染所致发热和咽炎,临床上与其他病毒、支原体或链球菌所致上呼吸道感染并无不同。

主要临床症候不一,任何年龄组能见到脑、小脑或脑膜炎症;Guillain-Barré综合征;肺炎;肝炎;心炎;自身免疫溶血性贫血或血小板减少,而非典型淋巴细胞增多及嗜异抗体则可能不很突出或缺失。

严重进行性有时甚至是致死性原发性 EBV 感染,可见于 X 连锁 LPD,X 连锁淋巴增生(XLP)综合征及 Duncan 综合征等患儿。非 X 连锁性散发病例亦有之。XLP 综合征患儿此前虽无明显免疫缺陷,对其他疱疹病毒也能作出正常回应,但仍能由原发性 EBV 感染引起暴发性肝坏死,急性 LPD,贫血,全血细胞减少(pancytopenia),血中丙种球蛋白减少或缺失,以及其他 B 细胞病等。这些人从严重原发性 EBV 感染恢复后,可能发生寡或单克隆 EBV 感染性 B 淋巴瘤。对 XLP 家族所作正规分子遗传学分析,发现有一个位点编码的小蛋白,除有一个磷酸酪氨酸结合域(phosphotyrosine binding domain)外,几无他物。该蛋白能调节 T、NK 和 B 细胞的磷酸酪氨酸信号传递。XLP 不同表型很可能就是原发性 EBV 感染时功能障碍的 T 或 NK 细胞在 EBV 性 B 细胞增生的异常刺激下作出的反应。

素称健康的正常青少年,也偶有程度较轻的家族性或散发性的慢性持续性 EBV 发生。患者可有严重急性单核细胞增多症,淋巴结病和内脏受累可能是间歇也可能是持续性的。作用于 EBV 抗原的抗体效价增高至为突出,可达正常人原发性 EBV 感染后的 10～100 倍。但这些病人中,有些没有针对 EBV 核抗原的抗体。多数患者无需特异治疗最终都能恢复。但有 1 例于阿昔洛韦(acyclovir)治疗后,临床又见复发。

心、肺、肝、骨髓移植及 HIV 感染时,以大剂量环孢菌素(cyclosporine)或 FK-506 加入免疫抑制疗法,亦可出现严重 EBV 感染和多克隆性淋巴组织增生病。增生可能累及颈、腹及胃肠淋巴管。不仅如此,感染人类免疫缺陷病毒(HIV)的儿童和成人,也有发生严重 EBV 感染和淋巴组织增生病的风险(第 419 章),而淋巴细胞感染 EBV,则是获得性免疫缺陷综合征(艾滋病,AIDS)及器官移植受体发生中枢神经系统淋巴瘤的常见原因。艾滋病患者有一种上皮增生性损害:舌毛状白斑(hairy leukoplakia)中,亦有 EBV 复制发现。

EBV 感染已被认为是**慢性疲劳综合征**(chronic fatigue syndrome)的病因。此综合征的特点是反复发生软弱和违和,有时伴有肌痛、关节痛、咽炎、淋巴结炎或低烧。通常根据始终没有明显客观临床及实验室改变,即可使这种性质不很明确的综合征,与其他亦可出现慢性疲劳症候但可检查落实的感染、自身免疫、肿瘤、代谢及神经性疾病等,作出鉴别。但慢性疲劳综合征患者的 EBV 特异性抗体效价,与正常成人受染时大多并无明显不同(见后文)。因此原来认为 EBV 是该综合征的常见病因一说尚难成立。

隐性 EBV 感染,与免疫抑制者的淋巴瘤,非洲儿童中 Burkitt 型淋巴瘤、发达国家中约 20% 散发性 Burkitt 型淋巴瘤、约 50% Hodgkin 病、青少年中某些 T 细胞性淋巴瘤以及几乎所有鼻咽癌等,亦皆有关。这些恶性损害时 EBV 抗体效价增高是有统计学意义的。很多病例可以利用 EBV 抗体效价来追查治疗效果,发现病情复发。所有瘤细胞中都有 EBV DNA 检出,因此与 EBV 的关系是可以肯定的。不仅如此,利用复制后 EBV 基因组多样性的 DNA 重复标志,还能发现所有这些恶性损害的每个瘤细胞中 EBV 基因组一般都是相同的。因此肿瘤似乎是由某一受到 EBV 感染的细胞演化而来的。EBV 基因表达也许为细胞的增生和存活,提供最初或延续不断的刺激。向 Burkitt 淋巴瘤、Hodgkin 病及鼻咽癌的恶性转化,细胞尚需另有遗传性改变。举例来说,Burkitt 淋巴瘤都有这样的特征:免疫球蛋白和 *c-myc* 位点间染色体的交互易位,使 *c-myc* 癌基因表达得以增强。在非洲儿童中进行的前瞻性研究发现:原发感染数年后 EBV 抗体反应增高与肿瘤发生有相关性,提示 EBV 复制程度是诱导肿瘤的重要参数。

在中国华南地区,鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma)是最常见或居第二位的恶性肿瘤。临床就可利用 EBV 抗体从华南血统的高危群体中,找出今后最可能发生鼻咽癌的人。前瞻性和回顾性临床研究都证明:与 EBV 早期或晚期裂解性复制(lytic replication)相关抗原(EA 或 VCA)的免疫球蛋白 A(IgA)抗体水平增高,与以后鼻咽癌诊断关系密切。每个瘤细胞中一般都有 EBV DNA 检出。而这些瘤细胞中病毒基因组的单克隆性,则可证明肿瘤是从某一病毒感染细胞发生的。因此鼻咽癌的早期癌转化,EBV 是必需的。鉴于中国华南、阿留申群岛和北非等地区鼻咽癌高发的特点,估计遗传因素可能是肿瘤发生的重要决定因素。但是相关遗传因素仍未澄清。

EBV 还是 Hodgkin 病的病原(第 194 章)。约 50% Hodgkin 病患者有 EBV DNA 检出,EBV 阳性率最高的是年轻病人、西班牙裔病人以及混合型细胞成分的 Hodgkin 病患者。如有 EBV DNA,即可从 Hodgkin 病的所有"肿瘤"细胞中检出,就 EBV 感染而言,这些细胞是单克隆性的,说明在 Hodgkin 病发生后,已不再发生感染。

病理和发病机制

EBV首先感染咽上皮细胞,再向上皮下血流中B淋巴细胞蔓延。该病毒带有一个与人类白介素-10基因相似的基因,该蛋白在裂解性EBV感染细胞的表达,可使初期干扰素、自然杀伤细胞(NK)和T细胞毒性等反应受到部分阻滞。感染可能只限于上皮和B淋巴细胞组织,因为只有这些细胞有EBV受体。但EBV受体同时也是补体成分C3d的受体,扁桃体和局部与系统淋巴结,皆可因滤泡增生而增大,部分是由于病毒感染B淋巴细胞,以及反应性非典型T淋巴细胞对窦隙和皮质旁的浸润。由于正常结构丧失,又有Reed-Sternberg样细胞存在,使得EBV感染与Hodgkin病很难鉴别。脾中也有类似改变。有明显肝炎的病人,肝小叶和门脉区可能有单核细胞浸润。但骨髓常不致受累。本病早期,循环中淋巴细胞约1% ~2%是被EBV感染的B淋巴细胞。

原发性EBV感染早期,EBV表达6种EBV核蛋白即EBV核抗原(EBNA),2种EBV膜内在蛋白(integral membrane proteins)即隐性感染膜蛋白(LMP),以及2个小RNA,从而促使感染细胞中受染B淋巴细胞增长。这种类型的潜伏,有6种EBNA、LMP 1和LMP 2以及EBV编码的RNA(EBER)表达,即所谓潜伏态Ⅲ(latency Ⅲ)。EBV编码的核蛋白是病毒和细胞基因表达的反式激活蛋白(transactivators),4种核蛋白是受染B细胞增生所必需的。EBV LMP 1也是细胞基因转录激活蛋白,增生中感染细胞的存活必需此物。但在体外试验中,有一种EBV即LMP 2,还有EBER,则不是EBV推动的淋巴增生所必需的。B淋巴细胞感染EBV,促使B细胞增生,还可能使免疫球蛋白(特别是IgM)分泌。嗜异抗原可能是EBV感染的B淋巴细胞产生的,也可能是EBV感染或反应性淋巴细胞所产淋巴因子如病毒及细胞IL-10和细胞IL-6的作用。器官移植后和HIV感染所致免疫抑制宿主,可由EBV潜伏态Ⅲ受染B淋巴细胞引起急性LPD。

潜伏态Ⅲ EBV感染和B细胞增生在正常人原发性EBV感染中只是一种暂时现象,因为T细胞反应至为强烈,绝大多数EBV潜伏态Ⅲ受染B细胞都将死亡。这些T淋巴细胞,有些不但抑制B淋巴细胞增生,还抑制免疫球蛋白的分泌。IM病人末梢血中其他T淋巴细胞大多是$CD8^+$,就Ⅰ类组织相容性主复合体(MHC)而言,能识别EBNA或LMP表位。$CD4^+$T淋巴细胞增强T和B淋巴细胞免疫反应,还与胞毒反应有关。$CD8^+$T细胞对原发和持续性EBV感染的反应程度,几乎比所有其他感染时都大,也许是由于B细胞的感染程度,Ⅲ型潜伏时EBV基因表达的复杂性,B细胞表达高水平Ⅰ、Ⅱ类MHC的能力,以及黏着分子的作用。原发性EBV感染时,循环中多达10%的$CD8^+$T细胞可能定型为EBNA或EBV裂解性复制蛋白中表型。Ⅰ型和Ⅱ型EBV的EBNA蛋白不同,有些EBNA特异性胞毒性T淋巴细胞能识别对Ⅰ型或Ⅱ型EBV为特异性的EBNA蛋白表位。

从急性IM恢复后,循环中受EBV感染的B淋巴细胞是每10^5 ~ 10^6中1个。这些淋巴细胞只表达EBNA 1和EBER。这些EBV在人类细胞中最简单的潜伏形式,即潜伏态Ⅰ。EBNA 1是分裂细胞保持EBV附加体(episome)所必需的,但对细胞生长和存活无何影响。EBNA 1不是通过细胞蛋白酶体(cellular proteasome)制作的,表达EBNA 1的细胞不能被免疫胞毒性T淋巴细胞识别。因此只表达EBNA 1的隐性感染B淋巴细胞可能是EBV长期存在的主要部位。隐性感染B细胞对EBV再活化和持续存在的作用还有一个证明,即抗病毒化疗抑制病毒在口咽的复制,即能阻断病毒分泌,但不能使循环中受EBV感染的B淋巴细胞减少。治疗停止后,EBV又会很快回到口咽上皮。再者,前已指出,骨髓移植后,受体口咽部持续存在的往往是供体(而非受体)的病毒。

原发性EBV感染后很长时间,末梢血中仍有相当数量的T淋巴细胞,能抑制或杀死表达EBV和LMP的细胞,说明这些蛋白还在某些位点得到表达。有效免疫监护也还是必要的,因为EBV感染者免疫抑制到肝、胰、肺、心、肠或骨髓移植所需水平,或是因AIDS而处于此境地,发生LPD的风险将达10%。

免疫缺陷病人的LPD,不是都与EBV潜伏态Ⅲ甚至EBV有关。分析组织EBNA或LMP 1特异抗体,可以了解EBV作用。有些移植后和HIV感染及AIDS病人发生的与EBV相关的LPD,将发生或演化为EBV相关性Burkitt淋巴瘤,这些人一般都是EBV潜伏态Ⅰ表型。

其他在EBV感染很久以后发生但无明显免疫抑制现象而与EBV有关的恶性损害如Hodgkin病和鼻

咽癌等,常为 EBV 潜伏态Ⅱ表型,特征是表达 EBNA、LMP 1 和 LMP 2 以及 EBER。LMP1 和 LMP 2 可能都与 Hodgkin 病及鼻咽癌细胞的存活有关。

诊断

正常青少年的急性传染性单核细胞增多症,一般可由临床表现提示诊断,而由实验室检查发现非典型淋巴细胞增多和对牛(马)红细胞的嗜异抗体所证实。咽炎明显的病人,咽部细菌培养亦不可少,以排除同时存在的β-溶血性链球菌感染。在青少年群体中,快速嗜异试验的敏感性和特异性都在 95% 以上。原发感染 3 个月后,抗体效价大为减低,6 个月时已不能检出。如嗜异抗体阴性或可疑,应作EBV特异性血清学试验。根据临床情况,鉴别诊断可能涉及 HIV,巨细胞病毒,人疱疹病毒 6 型,腺病毒,副黏病毒,乙、丙、甲型肝炎,链球菌、淋球菌性咽炎,弓形虫等感染;白血病;淋巴瘤;Hodgkin 病等。伴有咽炎的嗜异阴性传染性单核细胞增多症也是 EBV 引起的。但如无咽炎及嗜异抗体,开始可能要更多考虑非 EBV 性病因。在有些病人中,急性 HIV 感染是典型或非典型传染性单核细胞增多症的重要病因。在此病早期诊断 HIV 感染,可能须作 HIV 抗原或特定核苷酸序列测定。数月后可由血清转化确诊。

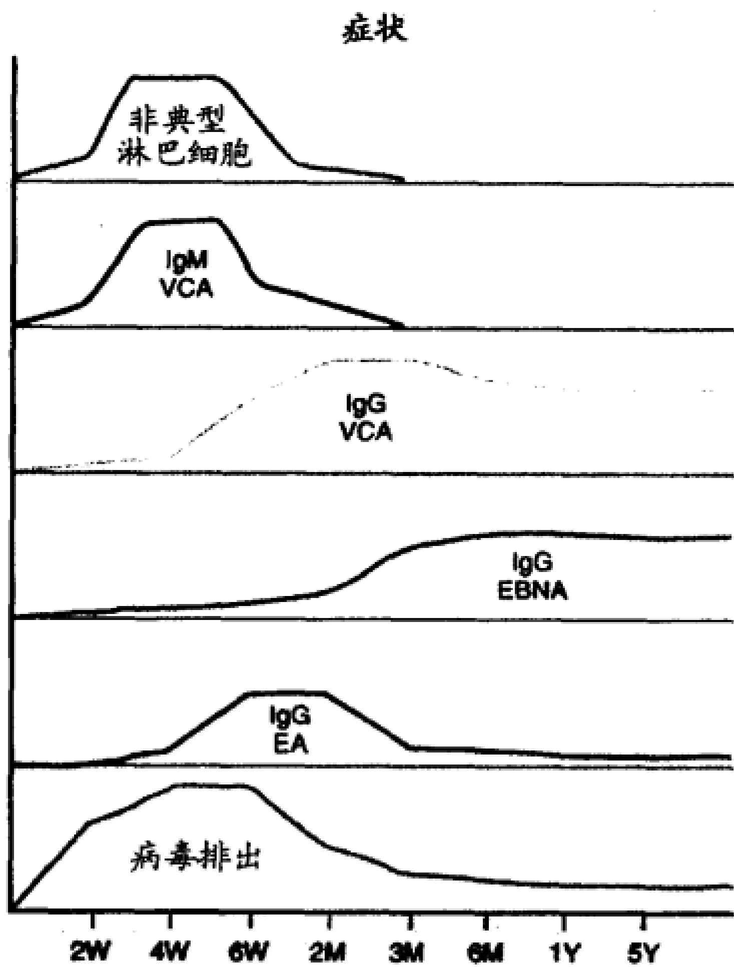


图 371-1 EBV 感染后潜伏期一般是 10 日至 2 周。头痛、违和、发热等出现时,一般有少许非典型淋巴细胞,单斑或嗜异试验可能弱阳性。4 周时,症状、单斑试验、非典型淋巴细胞及抗 EBV 衣壳抗原(VCA)和 IgM 抗体一般都至顶峰。此后再持续 2~3 周。第 4 周时已能检出抗 EBV 早期抗原(EA)的 IgG 及抗 VCA 抗体,但须 6~8 周时到达顶峰。但在症状开始消失前,抗 EBV 核蛋白(EBNA)IgG 一般是不能检出的。周身不适可能持续 8~12周。到 3 个月时,一般都已完全恢复。但 IgG 抗 VCA 和 EBNA 效价还会持续多年。正常宿主的 EBV 感染是持续性的,但无症状。

表 371-2

EPSTEIN-BARR 病毒的抗体试验

	效价
急性原发性感染	
IgM EA 和 VCA	高
IgG VCA 和 EBNA	低
原发性感染恢复中	
IgM EA 或 VCA	较低
IgG VCA	增高
EBNA	低
数月后	
IgM EA 和 VCA	低或正常
IgG VCA 和 EBNA	增高持续多年

EA = 早期抗原;EBNA = Epstein-Barr 病毒核抗原;IgM = 免疫球蛋白 M;VCA = 病毒壳抗原。

EBV 感染的特异性血清学检查,须测定隐性感染(抗 EBNA)、复制周期早期(抗 EA)和复制周期晚期(抗 VCA)等抗体效价(图 371-1)。通常是以间接免疫荧光镜检法或酶联免疫测定法进行。感染效价见表 371-2。少数慢性进行性 EBV 感染病人,某些或很多 EBV 抗原的抗体效价都异常增高。但是另一方面,免疫抑制病人(包括 X 连锁免疫缺陷儿童)的血清学诊断,又可能发生失误。这些儿童受感染后,抗体效价高低不一。EBV 血清学检查有助于高危群体中鼻咽癌的早期筛查,或在鼻咽癌治疗后观察疗效及复发。有原发性退行性鼻咽癌或复发风险的病人,IgG 或 IgA EA 抗体效价增高。EBV 特异性血清学检查还可用于有 LPD 风险的免疫抑制病人。过去血清阴性病人发生 LPD 的风险比血清阳性病人高。EBV 效价增高可能是过去血清阴性或阳性病人发生 LPD 的早期指征。但免疫抑制病人 EBV 抗体效价未必增长。监测血液 EBV DNA 水平增长,可能是 LPD 风险增高的早期指征。

治疗

EBV感染大多无需治疗。急性症状期一般建议卧床休息,缓渐恢复正常活动,但这样处理疗效如何,尚未充分肯定。脾大病人应限制运动项目,以防外伤性脾破裂。大多数肝功能正常或仅轻微异常的病人,退烧和咽痛可用对乙酰氨基酚(acetaminophen)或阿司匹林。极短程糖皮质激素治疗(如泼尼松每日30~60 mg 4日后迅速抽减)可使阻塞性扁桃体及明显肿大的脾缩皱,可能为T细胞过激反应减轻所致。较长程糖皮质激素治疗自身免疫溶血性贫血、粒细胞减少和血小板减少常能收效。糖皮质激素用于其他EBV感染症候,收效即不很肯定。糖皮质激素无抗病毒作用,疱疹病毒感染时一般皆须禁忌。

少数糖皮质激素治疗无效的严重血小板减少性出血,静脉注射免疫球蛋白可能收效。Guillaine-Barré综合征病人应早作血浆置换(plasmapheresis)。阿昔洛韦及其衍生物抗EBV作用,已为体外和体内试验所证明,剂量与治疗水痘-带状疱疹感染时相同,但尚未获准用于EBV的治疗。阿昔洛韦不能改变IM的病程长短和轻重,这与一般认为IM基本上是对EBV感染作出的免疫反应症候的观点是符合的。有口腔毛状白斑的艾滋病患者和已被充分确诊的慢性进行性EBV感染,可用阿昔洛韦治疗。但阿昔洛韦不能影响免疫抑制病人EBV相关性淋巴组织增生综合征的转归。减轻免疫抑制使免疫功能部分恢复,则可使病人受惠。抗B细胞抗体和HLA适配的自体EBV感染细胞的应用,也已得到研究资料的支持。

推荐阅读

Bickham K, Munz C, Tsang ML, et al. EBNA 1-specific CD4⁺T cell in healthy carriers of Epstein-Barr virus are primarily Th 1 in function. J Clin Invest, 2001, 107: 121 - 130.
EB病毒健康携带者的EBNA 1特异性CD4⁺T细胞主要起Th 1作用,抵御EBV及EBV相关恶性损害。

Chien YC, Chen JY, Liu MY, et al. Serologic markers of Epstein-Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma in Taiwanese men. N Engl J Med, 2001, 345: 1877 - 1882.
分析台湾男子中血清EBV感染标志和鼻咽癌关系,认为EBV壳核原的IgA抗体和EBV-DNase中和抗体对鼻咽癌有预测作用。

Hislop AD, Annels NE, Gudgeon NH, et al. Epitope-specific evolution of human CD8(+) T cell responses from primary to persistent phases of Epstein-Barr virus infection. J Exp Med, 2002, 195: 893 - 905.
论述EBV感染时的表型改变过程。

Timms JM, Bell A, Flavell J R, et al. Target cells of Epstein-Barr virus (EBV)-positive post-transplant lymphoproliferative disease. Similarities to EBV-positive Hodgkin's lymphoma. Lancet, 2003, 363: 217 - 223.
EBV阳性移植后淋巴增生症的靶细胞与EBV阳性Hodgkin淋巴瘤相似,二者发病机制亦相似。

(王贤才 译;宁敏磊,莫凌菲 校)

第 372 章
非 HIV 反转录病毒

Willian A. Blattner

1979 年 Poiesz 和 Gallo 发现嗜人 T 淋巴细胞病毒 I 型(human T-lymphotropic virus type I;HTLV-I),开拓了人反转录病毒学(human retrovirology)领域,也是进入 20 世纪以来对人反转录病毒研究的巅峰。HTLV-I 与成人 T 细胞白血病或淋巴瘤(ATL)和几种慢性变性类疾病主要如 HTLV-I 相关性骨髓病或热带痉挛性轻截瘫(HAM/TSP)等有病原学联系。分离和鉴定 HTLV-I 的理论和技术,也为人类免疫缺陷病毒(HIV)的发现奠定了技术基础,后者是人免疫缺陷综合征(AIDS)的病原。本章将集中讨论 HTLV 类病毒的病毒学、流行病学和临床联系等方面,复习 HTLV-I 和 HTLV-II 分布,与疾病的已知和可能联系,治疗途径等(有关癌症化疗,第 191 章)。

病毒学

HTLV 病毒在反转录病毒亚科(subfamily *Retroviridae*)丁型反转录病毒属(genus *deltaretrovirus*)中 DNA 和 RNA 反转录病毒单元分类。为单链 RNA 病毒,二倍体基因组通过 DNA 中间物复制,以前病毒(provirus)整合到靶物 T 细胞基因组中,即构成终生感染。HTLV-I 直径约 100 nm,有一高电子密度的薄外膜和大致球形的高电子密度核心。HTLV-I 基因组结构见图 372-1。整个前病毒基因组有 9032 个核苷酸,在基因组的 5′和 3′末端有两个相同序列,即**长末端重复序列**(long terminal repeat;LTR),所含调节元件(regulatory elements)控制病毒表达和病毒体(virion)生成。反转录病毒的结构基因一般是为大的重叠多蛋白(overlapping polyproteins)编码,以后由病毒编码的蛋白酶和细胞蛋白酶加工为功能肽产物。病毒的编码基因是 *gag*(组特异性抗原,group-specific antigen),*pol*(聚合酶、整合酶、蛋白酶〈polymerase, integrase, protease〉),*env*(包膜,envelope),以及调节病毒表达的一系列调节基因,*tax* 和 *rev* 等。Gag 蛋白对基质、壳和核壳起结构蛋白作用。*pol* 基因编码的几种酶是反转录酶(reverse transcriptase)(涉及 RNA 向 DNA 的转录),内切核酸酶(endonuclease)(核糖核酸酶-H, ribonuclease-H),蛋白酶(*gag* 和 *pol* 重叠),以及作用于病毒整合的整合酶(integrase)等。*env* 基因编码的是病毒外膜的主要成分:分子量(MW)46 000 的核蛋白(glycoprotein)(gp 46)和跨膜 21 000 MW(gp 21)。pX 区表达 Tax,它是病毒的调节蛋白,通过对 *p53* 抑制基因清除的修饰和对核因子(NF)-βκ 通路的刺激,增加病毒和细胞基因产物的转录,这些病理机制,估计在白血病的发生中起关键作用。Rex(HTLV 的病毒体蛋白表达调节物)调节病毒 RNA 生成形式和病毒颗粒生成中病毒体组分的转运。pX 区的另一开放读框(open reading frame)ORF-I 编码的 p12[I],也是一种病毒蛋白,作用的细胞通路,涉及 T 细胞增生(STAR 5)通路,从而与 Tax 一起,促使 T 细胞活化。p12[I] 还干扰 MHC I 重链向 T 细胞表面的运送,阻断受染细胞的免疫识别而使其能

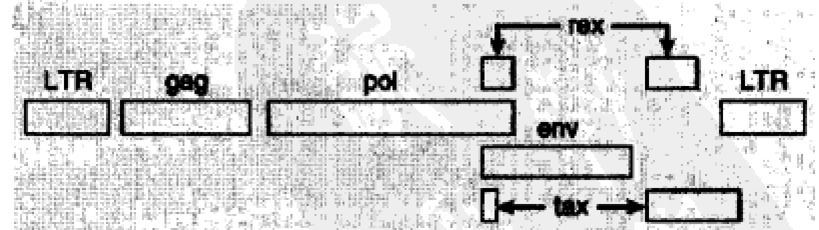


图 372-1 嗜人 T 淋巴细胞病毒的基因组结构。LTR = 长末端重复序列,构成 U5,R,U3 三区,多腺苷酸化在此进行;*rev* = 反应元件和反式激活反应元件(transactivating response element),后者与控制病毒表达有关。*env* = 包膜基因;*gag* = 组特异性抗原,其产物构成病毒体框架(基质,壳,核壳,核酸结合蛋白等);*pol* = 反转录酶、整合酶和蛋白酶基因;*rex* = 病毒调节基因,促使基因组 RNA 生成;*tax* = 反式激活基因。(Robert C. Gallo 惠赠)。

持续存在。ORF-Ⅱp30Ⅱ在细胞周期中的作用是破除p53抑制及其他细胞周期中的调节作用。估计这些辅助和调节基因在疾病发生中都会起到关键作用。

HTLV生命周期始于病毒包膜糖蛋白对细胞表面某一尚未获悉的受体的附着。近顷资料提示:病毒和靶细胞附着后的相互作用,使得CD4-辅助性T细胞更易感染HTLV-Ⅰ,而CD4和CD8细胞都易感染HTLV-Ⅱ。摄取和脱壳后,病毒RNA即由**反转录酶**(逆转录酶)(reverse transcriptase)转录,它是RNA依赖性DNA聚合酶,在病毒颗粒核心与RNA组合为双链DNA。后者再由病毒编码的整合酶整合到宿主细胞核中,构成终生性感染。

病毒LTR元件是整合和病毒基因组表达所必需的。前病毒与细胞DNA结合位点,是它们构成的,还含有一些重要的调节元件如U3区,病毒Tax就是在这里通过与DNA结合蛋白的AFT/CREB族互动发挥作用,Tax的稳定作用能使这些活性复合物得到增强。病毒可以在细胞里长期隐匿(不被表达,也不复制)。因此从感染到发病,可能经历很长时间(有时长达数年甚至几十年)。

HTLV-Ⅰ和-Ⅱ都在血库常规筛查,并由蛋白质印迹法(Western blotting)证实。现在是以全病毒裂解物(whole-virus lysates)和重组病毒抗原进行检测,以确保对HTLV-Ⅰ和-Ⅱ的敏感性,并能对这些亚型作出鉴别。聚合酶链反应(polymerase chain reaction;PCR)是另一种检测技术,在科研情况下,用于病毒型的检测和区分,近顷还用于作为疾病标志的细胞相关性病毒的定量测定。

HTLV的分布

全世界感染HTLV-Ⅰ的人口,估计已达1000万,其中约2%~3%发生了某一侵袭性T细胞恶性ATL,还有约2%~3%发生慢性炎症性疾病,主要是在他们有生之年发生的HAM/TSP。与HIV相似,HTLV-Ⅰ估计也是通过与灵长类反转录病毒(STLV)的接触而进入人类的,已经从非洲和亚洲几种东半球灵长类中分离到这些病毒。HTLV-Ⅰ的5种主要分子亚型是:(1)全球性(遍及世界各地);(2)日本亚型;(3)西非亚型;(4)中非亚型;(5)美拉尼西亚(Melanesia)亚型(巴布亚-新几内亚、美拉尼西亚和澳大利亚血统者)。HTLV-Ⅰ不是所有群体普遍都有,而是比较集中在某些地区,如最初报道的日本南部,这里也是ATL的高发和集中处。美拉尼西亚病毒的分子结构,不同于日本和非洲株,相差5%~10%,这是病毒在这些人口中单独演化无数万年的结果。HTLV-Ⅰ在伊朗东北地区集中,可能是从远东到中东和欧洲贸易通道上多元迁徙造成的。HTLV-Ⅱ见于北、中、南美土著人中。不过在遥远的蒙古,也有一个HTLV-Ⅱ的亚洲灶区,这些人与美洲土著人有遗传联系,他们的祖先是冰川时期迁徙到蒙古的。此外,非洲也已检测到HTLV-Ⅱ,主要是在西非。美国和欧洲的感染,大多是注射毒品所致,病毒是因共用针头及其他注射行为传播的。

传播途径

HTLV-Ⅰ传播途径、辅助因素和病毒特征等,归纳如表372-1。HTLV-Ⅰ和HTLV-Ⅱ的传播方式是相似的。

性传播

男对女、女对男和男子与男子间通过性行为传播HTLV-Ⅰ都已被证实。HTLV-Ⅰ传播与细胞相关,但其传染性至少次于HIV-1。同时染有其他性传播疾病,特别是男子伴有生殖器溃疡性损害和妇女炎症性损

表372-1

HTLV-Ⅰ和HTLV-Ⅱ的传播

传播方式	HTLV-Ⅰ	HTLV-Ⅱ
母婴传播		
经胎盘	是	未详
哺乳	是	很可能
性传播		
男→女	是	是
女→男	是	是
男→男	是	未详
胃肠外传播		
输血	是	是
静脉吸毒	是	是
辅助因素		
病毒负荷增高		
母婴传播	是	未详
异性恋	是	未详
生殖器溃疡性损害	是	未详
细胞成分输血	是	是
共用器材*	是	是

*随身携带的静注物品,如针头等。
HTLV-Ⅰ/Ⅱ=嗜人T淋巴细胞病毒Ⅰ/Ⅱ型。

害的，传播风险更为增加。就 HTLV-Ⅰ而言，抗体效价增高似与病毒负荷增加相关，也与传播性增强有关。在病毒地方性流行区，HTLV-Ⅰ血清流行率（seroprevalence）表现出与年龄相关的增长特征。这种增长首先出现在青春期，女性比男性增长曲线更为陡峭，女子持续到 40 岁后，男子则在 40 岁左右到达高峰。这种态势反映出男子对女子的传播作用更强。但 HTLV-Ⅱ的情况不同，男女传播率是相等的，提示两种病毒的传播动力学存在差异。

围生期传播

第二种主要传播途径是母婴传播。以 HTLV-Ⅰ来说，通过哺乳的传播，比在子宫内和围生期传播更为强烈。由 HTLV-Ⅰ阳性母亲哺乳的婴儿，血清对 HTLV-Ⅰ的阳转率平均 20%，而 HTLV-Ⅰ阳性母亲如以奶瓶喂养，婴儿血清阳转率只有 1% ~2%。从这点来说，HTLV-Ⅰ与 HIV-1 明显不同：西方几乎所有 HIV-1 传播，都是在宫内和围生期发生的；在非洲，由哺乳所致婴儿感染只占 15%。已从母乳中检出 HTLV-Ⅱ，与 HTLV-Ⅰ相似，也是很多儿童时期受感染的原因。

输血和注射毒品

输血和注射毒品，也是 HTLV 感染的主要途径。美国供血者中，感染 HTLV 的，半数以上是 HTLV-Ⅱ。注射毒品者中，绝大多数也是感染 HTLV-Ⅱ；估计这种途径 HTLV-Ⅱ比 HTLV-Ⅰ更易传播。

前瞻性研究证明：HTLV-Ⅰ和 HTLV-Ⅱ传播都与细胞组分相关。这与 HIV-1 又大相径庭，后者是以细胞、血浆或血浆制品传播的。输入 HTLV-Ⅰ/Ⅱ阳性血液的人，约半数血清转化，而输入 HIV-Ⅰ阳性血者，血清转化率在 95% 以上。

与 HTLV-Ⅰ或-Ⅱ输入传播有关的疾病，已证实的还只有 HTLV 相关性失髓鞘性神经综合征（HTLV-associated demyelinating neurologic syndrome）。HAM/TSP 白血病尚未发现与输入 HTLV 阳性血有关。美国供血人员中，已在美国证实 HTLV 阳性的（其中 HTLV-Ⅰ阳性的略少于一半，其余为 HTLV-Ⅱ），主要危险因素是静脉吸毒，出生于加勒比及日本等病毒流行区，或与这类人员有过性关系。

同时感染 HTLV-Ⅰ和 HIV-1，似能使发展为 AIDS 的过程加快，此中机制尚未洞悉，也许与 HTLV-Ⅰ可使感染 HIV-1 的 T 细胞增生有关。但这样的关系在 HTLV-Ⅱ中尚未得到证实。其他传播方式如“病原接触”，蚊媒传播等，都不是感染来源。医护和实验室工作人员在无保护性屏障情况下，遭受针刺或皮肤黏膜接触，感染风险甚微或无。由注射器“微量输入”所致感染，迄今还只有 1 例得到证实。

HTLV 相关疾病

成人 T 细胞淋巴瘤

HTLV-Ⅰ相关疾病见表 372-2。HTLV-Ⅰ所致最常见恶性损害是成人 T 细胞淋巴瘤（adult T-cell lymphoma；ATL），为末梢 T 细胞淋巴瘤的一种，常在末梢血中播散。不同亚型的 ATL（急性，慢性，潜伏性，淋

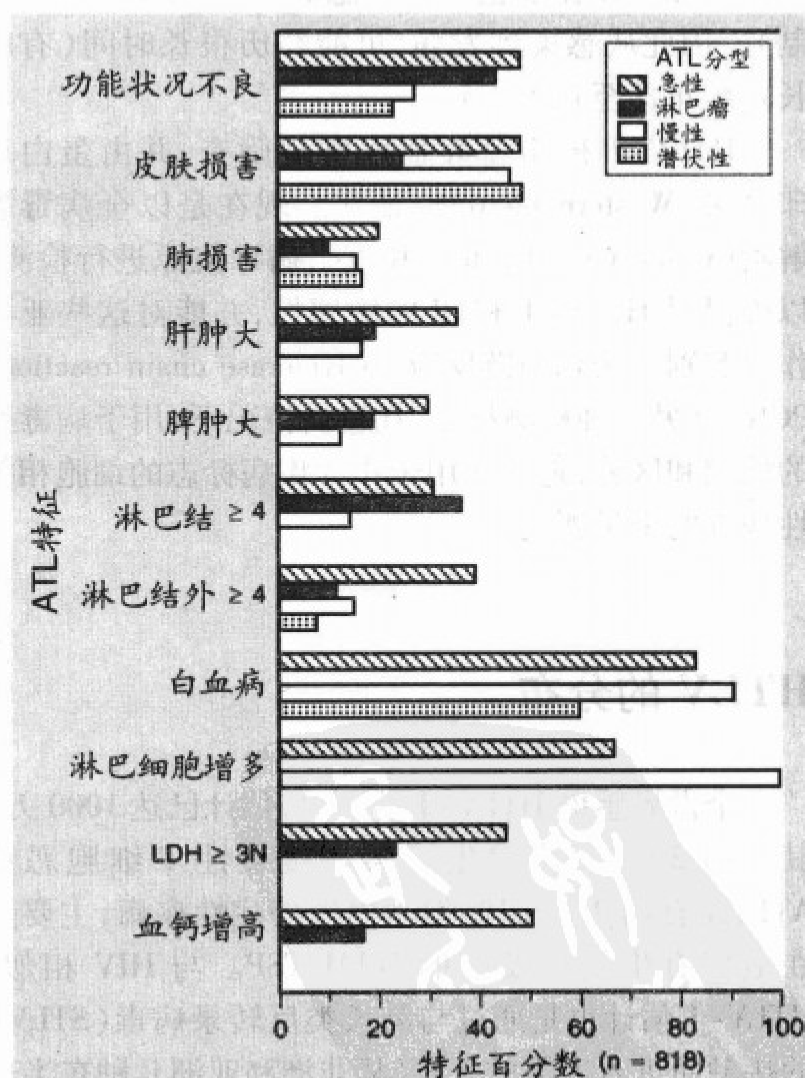


图 372-2 日本所见成人 T-细胞白血病/淋巴瘤（ATL）特征。按临床和实验室检查特征，分出 ATL 的不同亚型（详见正文）。LDH = 乳酸脱氢酶。（由 Blattner W. Human T-cell lymphotropic viruses and cancer causation. In Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). Cancer Prevention, Update. Philadelphia: JB Lippincott, 1993, p 1.）

表 372-2

HTLV-相关性疾病

诊断	临床特征	相关性
HTLV-I 相关性疾病		
成人 T-细胞性白血病/淋巴瘤	成熟 T-细胞的侵袭性淋巴增生性恶性肿瘤	大
慢性 B-细胞性淋巴细胞白血病	作用于 HTLV-抗原的肿瘤相关性免疫球蛋白	已报道 2 例
HTLV 相关性脊髓病/热带痉挛性下肢轻瘫(HAM/TSP)	脊髓长运动束慢性进行性脱髓鞘综合征	大
多肌炎	骨骼肌退行性炎症综合征	可能
感染性皮炎	儿童慢性全身性湿疹;可能发生白血病和免疫缺陷	大
眼葡萄膜炎	眼葡萄膜炎症性浸润	大
HTLV-相关性关节炎	大关节多关节病;滑液类风湿因子阳性及 HTLV-I 阳性细胞浸润	可能
免疫缺陷	HTLV-I 阳性病人的类似 AIDS 病;亚临床型(如 PPD 反应降低)或临床型(如对显症性类圆线虫病疗效差)	可能
其他临床疾病	已有 Sjögren 综合征,间质性肺炎,单克隆 HTLV-I 整合的小细胞肺癌,侵袭性宫颈癌等病例报道	不详
HTLV-Ⅱ 相关性疾病		
T-毛状细胞/大粒细胞性白血病	已有单克隆或多克隆整合的 T-细胞/NK 细胞恶性肿瘤病例报道	可能
HTLV 相关性脊髓病	供血者中病例增多	肯定但很少

AIDS = 获得性免疫缺陷综合征;HTLV-Ⅰ/Ⅱ = 嗜人 T 淋巴细胞病毒Ⅰ/Ⅱ;NK = 天然杀伤(细胞);PPD = 纯蛋白衍化物。

巴瘤等),临床特征和预后也不相同(图 372-2)。这些肿瘤都是高度恶性淋巴瘤,一般为大、中或多效性形态,已入临床晚期,预后不良。

ATL 发生率是每年每 1000 名携带者中约有 1 例,因此实际病例数视感染人数而异。全球约 1000 万受染者中,每年共约 2500 ~ 3000 例。美国是感染低发区,估计每年约有 30 例。但在 HTLV-Ⅰ流行区如日本南部和加勒比群岛,成人淋巴类恶性病变中,半数以上是成人淋巴类恶性损害。受染者终其一生发生恶性损害的概率约为 3% ~5%,对 ATL 患者母亲所作研究强烈说明早期接触与以后发病风险增加的相关性。

病人年龄分布方面,从青春期起到中年达到高峰(加勒比地区为年届四旬,日本为五旬)。成人如有成熟 T 细胞淋巴瘤和血钙增高,有时并有皮肤损害,特别是已知风险群体或来自地方流行区,就须考虑这项诊断。确诊须由血清检测 HTLV-Ⅰ抗体。个别病例抗体阴性,但也能从血或活检样本中检出前病毒。

ATL 的急性形式表现为侵袭性成熟型 T 淋巴细胞性淋巴瘤,临床常有白细胞计数增多、血钙增高和皮肤受累等症候。有些病例类似 T-幼淋巴细胞性白血病,称为慢性 ATL。潜伏 ATL 临床表现可能类似蕈样肉芽肿病(mycosis fungoides)或 Sézary 综合征,并有皮肤损害,表现如红斑、炎症性斑块或肿瘤。有时是以皮疹和发热等前驱症候出现,很长时间以后,转为急性病变并迅速致人死亡。除临床表现不同外,不同类型(急性,慢性,潜伏性)ATL 在形态学上也有差异,突出的如所谓花细胞(flower cells),是诊断 HTLV-Ⅰ相关性白血病必不可少的。有趣的是,这种形态学改变,健康携带者中也能见到。有时 ATL 以 T 细胞性非 Hodgkin 型淋巴瘤出现,而有很多急性 ATL 症候,如血钙增高和 HTLV-Ⅰ前病毒 DNA 在瘤细胞中的单克隆性整合,但末梢血无急性 ATL 时的典型改变。急性型和淋巴瘤型 ATL 预后不良,特别是有血钙增高时,患者常在诊断后 6 月内死亡。一般死于瘤细胞的暴发性生长、血钙增高和各种机遇性感染,包括肺囊虫肺炎及 AIDS 病人的其他感染。

治疗

ATL 已证明对大多数常规和实验性化疗皆无效验(图 372-3)。慢性和潜伏性(smoldering)ATL 一般都是加强监护,密切关注它向侵袭性更大的类型发展。泼尼松治疗必要时佐以环磷酰胺,疗效虽仍待证实,但对有些病例是有益的。不过有一点也很明确,

即对这些低活性 ATL 动用这样严峻的治疗，往往伤及骨髓而合并感染。急性和淋巴瘤型 ATL 应按高度侵袭性淋巴瘤治疗。虽然病人一般预后不良，但也有些人在多药治疗下，取得长期缓解。日本病人就有多种多药疗法，如 VEPA 及 VEPA-M 疗法（长春新碱〈Vincristine〉，环磷酰胺〈Cyclophosphamide〉，泼尼松〈Prednisone〉，多柔比星〈Doxorubicin〉± 氨甲蝶呤〈Methotrexate〉）及其他 9 药和 10 药协治方案，初期完全收效的占 20%，部分缓解率 50%。但疗效一般持续时间有限，长期存活率仍差。约 15% 病例得到长期（>2 年）缓解，初期完全缓解和多柔比星用达全量的，后果较好。与预后有关的因素是诊断时功能状态差，年龄 >40 岁，广泛性病变，血钙增高，血清乳酸脱氢酶水平增高等。复发多在中枢神经系统（CNS），此后治疗即难收效。

以白介素-2 受体（IL-2R）单克隆抗体和选择性作用于白血病细胞的细胞毒素实验疗法，现正评估中，迹象提示至少是部分有效的。有些以齐多夫定（zidovudine）和干扰素（inferferon）联合治疗的小规模 Ⅰ 期试验，也使一些病例得到缓解，有些甚至是长期缓解，但尚须经过初期试验，才能考虑胞毒作用更烈的多药治疗。此疗法的作用机制现亦未详，因为它既非对白血病细胞直接诱导胞毒性死亡，也不是作用于病毒特异性致白血病机制。高度 T 细胞性淋巴瘤的同种骨髓移植和自体干细胞移植也在进行中，在 ATL 上也已取得类似成功。

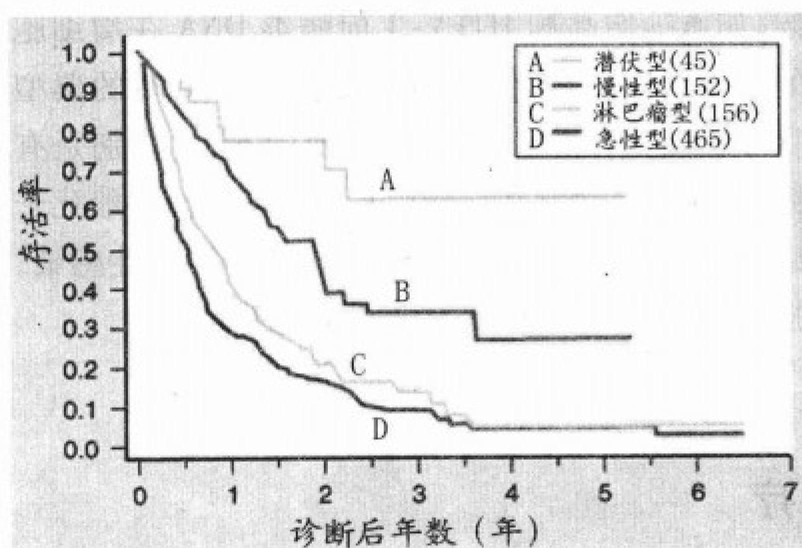


图 372-3 日本多药化疗后成人 T 细胞白血病/淋巴瘤（ATL）亚型存活情况。急性和淋巴瘤型 ATL 预后最差。（由 Tsukasaki K, Ikeda S, Murata K, et al. Characteristics of chemotherapy-induced clinical remission in long survivors with aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma. Leuk Res, 1993, 17: 157－166.）

HTLV 相关性骨髓病/热带痉挛性轻截瘫

HTLV-Ⅰ与一种神经综合征有关，即 HAM/TSP，特征是脊髓长运动神经元髓鞘脱失所致进展徐缓的慢性痉挛性轻截瘫（spastic paraparesis）。开始常为步态僵硬，发展为痉挛和软弱无力（一般进展徐缓），至本病后期发生便失禁和阳痿。有时还有共济失调（ataxia）。有些病例可由磁共振成像（MRI），从 CNS 中发现孤立性损害。但与典型多发性硬化不同，HAM/TSP 的特征是进展常甚缓渐，症状亦无起伏，髓鞘脱失的是长运动神经元而非 CNS。但也有些病例是急性进行性的，这些人有时是与输入 HTLV-Ⅰ阳性血液有关。

发生率约为 ATL 的一半。原因不明性 CNS 病如有锥体束功能丧失，即应想到此症，确诊须由血清检出 HTLV-1 抗体。有些病例可由皮质激素和免疫抑制疗法受益，如一组病例分析中，这样的病例约占 30%～50%，进展迅速的病例更易受惠。雄激素类固醇达那唑（danazol），能改善大小便失控症状，但对内在神经缺陷并无作用。近来一份无对照试验报告己酮可可碱（pentoxifyline）对临床症状和亚临床性免疫紊乱皆有良效。鉴于 HAM/TSP 时 IL-2 复合体与免疫活化的关系，以人源化抗 IL-2R 抗体治疗 7 例，6 例由 PCR 证实病毒负荷减低，临床稳定，1 例获得临床改善。

HAM/TSP 是一系列免疫机制介导的综合征的原型，这些综合征的特征是病毒负荷量高，免疫激活明显，以及由病毒诱导的免疫功能失调所致间接致病机制，相关实例如横纹肌多肌炎，眼葡萄膜炎，大关节性关节病，Sjögren 综合征等。日本有一例小细胞癌，有单克隆性 HTLV 整合，提示可能存在病原学联系。携带者中侵袭性宫颈癌也增多，可能是病毒的免疫作用所致。对日本与 HTLV-Ⅰ有关的 AIDS 样病患者临床和实验室观察还表明：HTLV-Ⅰ与免疫抑制也有联系（在无恶性损害存在的情况下发生的），皮试反应性亦有微扰，寄生虫（如类圆线虫病〈strongyloidiasis〉）侵染时常规疗法无效。感染性皮炎综合征（infective dermatitis syndrome）最初是在牙买加发现的，也是最先报道的儿童 HTLV-Ⅰ综合征。患者由皮肤腐生菌发生的顽固性细菌感染，抗生素治疗虽有效，但停药后又会复发。据认为，这些症状都是 HTLV-Ⅰ

的免疫抑制作用造成的。数例长期随访证实:最初诊断为感染性皮炎的病人,以后发生 ATL 和 HAM/TSP。

HTLV-Ⅱ

HTLV-Ⅱ仍为"孤稀"病毒("orphan" virus),尚未发现与疾病的确切联系。虽然 HTLV-Ⅱ最初是从一例多毛 T 细胞性白血病(hairy T-cell leukemia)分离到的,但复查时估计是大粒细胞性白血病,为一有天然杀伤(NK)细胞表型的恶性损害,但 HTLV-Ⅱ与这种或其他任何恶性淋巴损害的联系,皆无可靠证据足以凭信。

与 HTLV-Ⅱ有关的 HAM/TSP,已有十来例报道。有些病例临床以共济失调出现,但大多表现为比较典型的痉挛性轻截瘫。初步资料提示发生此综合征的,比 HTLV-Ⅰ携带者少。

HTLV 发病机制

与 HTLV-Ⅰ相关的白血病发生机制,已有相当了解。感染早期,HTLV-Ⅰ只是感染少数 T 淋巴细胞,可能还有单核/巨噬细胞。DNA 前病毒随机整合到受感染细胞的 DNA 中。HTLV-Ⅰ虽能以潜伏病毒存在,但病毒基因仍能以直接和间接机制(包括各种淋巴因子和细胞调节途径)促使细胞增生。特别是 Tax 与 NF-κβ 通路必需元件的直接结合,因为该通路在调控细胞转录和免疫激活中起核心作用。Tax 就以这种方式,促使更多活化靶细胞表达,增加病毒的传播。据报道,病毒基因能影响对 p53 抑制基因的清理,并通过 Tax 刺激 NF-κβ 通路。此外,与 T 细胞增生(通过 STAT5 途径)有关的 ORF-Ⅰ,p12 Ⅰ 靶细胞通路,也与 Tax 一起,促使 T 细胞活化。p12 Ⅰ 还干扰 MHC Ⅰ重链向 T 细胞表面转移,阻断免疫识别,使感染细胞得以持续存在,ORF Ⅱ,p30 Ⅱ 在细胞周期中的作用是破坏 p53 抑制性及其他细胞周期调节功能。估计这些辅助和调节基因在疾病发生中能起关键作用。免疫抑制可能也有作用,因为 ATL 时转化生长因子 β(transforming growth factor β)是上调的。但是何以受感染者中只有少数人(生平风险 3% ~5%)发生恶性损害,感染从潜伏到发病何以会经这样漫长的时间,CD4 细胞又是何以被选择性转化的(虽然 CD8 细胞也能受感染),都还有待澄清。感染早期,宿主对病毒的免疫反应被激活,产生病毒抗体和针对病毒抗原的胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)。特别是针对病毒抗原的 CTL,是调节病毒表达所必需的,这可由约 1% $CD8^+$ CTL 能识别 HTLV 病毒至少一个表位看出。而 CTL 对 Tax 的回应,则提示它是细胞免疫反应中的重要靶物。因此病毒相关性 Tax 增生时,HTLV-Ⅰ基因组发生细胞相关性扩增($CD4^+$ 细胞),$CD8^+$ CTL 也有代偿性扩增。由于含 HTLV-Ⅰ基因组的 CD4 细胞扩增,HTLV-Ⅰ抗原在细胞表面表达,成为 $CD8^+$ 介导的胞毒性杀伤靶物。病毒诱导的免疫抑制削弱细胞免疫反应,可能也削弱了宿主清除病毒感染的能力,从而导致 ATL 及其他相关病变的发生。

有些情况下,虽与病毒有过接触(如通过输血),却未发生血清转化,但有些人作出的细胞反应,估计是与清除感染有关的免疫反应。有些健康携带者发生 T 细胞多克隆和寡克隆性增生,以后发展为恶性病变,也可能自行消失。健康携带者末梢血片上,也能见到形态学不同的"花细胞",即细胞核高度分叶的 T 细胞,很像 ATL 的白血病细胞,但并非以后发病的风险提示。ATL 时 HTLV-Ⅰ前病毒以克隆形式整合到白血病细胞的 DNA 中,即以 1 个(偶为 2 个)前病毒拷贝整合到每个细胞中染色体的同一位置。这说明 ATL 是由单一转化细胞衍生的肿瘤,源于转化和克隆性扩增前的病毒感染,而不是作为过客病毒(passenger virus),发生在感染后。不同病人的肿瘤,前病毒在染色体中的整合位置也不相同。这说明像某些动物白血病病毒那样,病毒 LTR 对附近细胞基因的顺式激活(*cis*-activation)不是 ATL 时的转化机制。但是从 ATL 病人瘤细胞中,并未检出复制活跃的病毒,提示 HTLV-Ⅰ不是致力于白血病状态的保持,而是在促使转化的发生。

这个过程的潜伏期长达数年甚至几十年,涉及病毒表达和癌性突变的相互作用。如近顷研究就已在 HTLV-Ⅰ感染细胞中发现 *p53* 抑制基因的清除失常,还有研究证明病毒 *tax* 与 NF-κβ 上受体的结合。其他细胞抑制通路也受到 HTLV-Ⅰ Tax 的微扰。免疫抑制机制可能也有作用,因为 ATL 时肿瘤坏死因子 β 已被启动。还有越来越多的证据表明到一定阶段,转化将涉及 Tax 蛋白表达,它是由 HTLV-Ⅰ *px* 基因编码的蛋白。由于 Tax 蛋白诱导的细胞基因表达,是 T 细胞增生所必需的,包括 IL-2 和 IL-2R,因此可能涉及一种自泌(autocrine)机制,特别是发生白血病的最初步骤,涉及 T 细胞的多克隆性扩增。而要发生恶性损害,可能还须具备其他遗传改变(如细胞遗传

改变，癌基因改变等）。由于从肿瘤样本中能检测到 *Tax* 基因表达，甚至有些抗体阴性 *ATL* 病例也能检出，因此这种病毒基因可能在癌发生中作用重要。但在瘤细胞中，*Tax* 基因表达不是很广的。

HAM/TSP 从感染到发病的潜伏期是数月到数年，故与 ATL 时所需潜伏期几年到几十年的情况很不相同。近顷资料提示有一种间接发病机制，涉及的免疫反应，似能对长运动神经元髓鞘引起局部损害。

预防

临床医师的主要问题是根据血库筛查确定为 HTLV-Ⅰ阳性时，应该怎样对病人说。首先要强调的是：与 HTLV-Ⅰ有关的并发疾病很少，HTLV-Ⅱ尚无确切有关的疾病发现。其次要强调病毒不是很易传播的。第三是要让病人清楚地知道 HTLV 与 HIV 病毒是不同的，因为病人最大的恐惧可能就是感染了艾滋病毒。美国疾控中心已为 HTLV-Ⅰ和 HTLV-Ⅱ的预防和咨询提出了指导原则：

1. 输血前应先对拟用血液进行筛查，如为阳性，即不可输入。
2. HTLV-Ⅰ/Ⅱ阳性母亲如有可能，不要给自己的婴儿哺乳，以防母婴传播（特殊情况下例外，如热带地区非母乳喂养婴儿发病率和死亡率很高时）。
3. 夫妇一方阳性的，性交应用安全套，考虑到每次性接触发生的性传播频率较低，对希望妊娠的夫妇在妊娠概率最高的时段也可允许无防护性交（作出这样的决定，医生须和病人仔细交谈，总之在这方面没有绝对要求）。

含全病毒和重组 HTLV-Ⅰ包膜抗原的疫苗为猴和兔类模型预防 HTLV-Ⅰ感染已获成功。但供人类预防疾病用的疫苗尚难开发，因为相关疾病的发生率甚低。

Bazarbachi A, Hermine O. Treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma: Current strategy and future perspectives. Virus Res, 2001, 78: 79－92.

成人 T 细胞白血病和淋巴瘤当前处理对策及展望，包括现有各种治疗选项。

Blattner WA. Human T-lymphotropic viruses: HTLV-1 and HTLV-2. In Richmann DD, Whitley RJ, Hayden FG(eds). Clinical Virology. Washington DC: ASM Press, 2002, pp 659－685.

专著：《临床病毒学》中有关嗜人 T 淋巴细胞病毒的全面评述，包括流行病学，临床疾病，治疗等内容。

Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for counseling persons infected with human T-lymphotropic virus type Ⅰ(HTLV-Ⅰ) and type Ⅱ(HTLV-Ⅱ). Ann Intern Med, 1993, 118: 448－454.

就 HTLV 感染问题咨询为临床医生提供的重要信息。

Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, et al (eds). Fields Virology. Philadelphia: Lippincott. Williams & Wilkins, 2001.

专著：《费氏病毒学》中有关人类反转录病毒和 HIV 分子病毒学的评述。

Maloney EM, Blattner WA. HTLV-1 Worldwide Patterns and Disease Associations. Gann Monogr Cancer Res, 2003, 50: 339－361. In Uchiyama T, Matsuoka M, Kannagi M (eds). 2 decades of adult T-cell leukemia and HTLV-1 reserch. Japan Scientific Societies Press and Karger.

讨论 HTLV-1 基础研究方面的进展及其在临床医学中的意义。

（王贤才 译；宁敏磊，莫凌菲 校）

第373章
肠病毒

Michael N. Oxman

定义

肠病毒(enterovirus)的命名,是由于它们一般感染消化道,由大便排出,引起人类和低等动物的一些疾病。它们是微小核糖核酸(RNA)病毒科(*Picornaviridae*)(英语 Picornavirus, pico,为细小,rna意为核糖核酸,virus为病毒)6个亚类或属中之一;其他微小RNA病毒属是鼻病毒属(*Rhinovirus*),栖息于上呼吸道,为感冒已发现的主要病原体(第359章);心脏病毒属(*Cardiovirus*),主要见于啮齿动物,人类疾病中极为罕见;口疮病毒属(阿弗他病毒属)(*Aphthovirus*),以其对偶蹄类动物所致疱疹性损害而得名;还有两个新命名的属:肝病毒属(*Hepatovirus*)(人类甲型肝炎病毒即其成员之一)和副埃可病毒属(副肠孤病毒属)(*Parechovirus*)(所含2种血清型即过去分类的埃可病毒〈echoviruses〉22和23型)。

肠病毒与鼻病毒的主要区别是抗酸性,前者在pH 3甚至更低时,仍有充分传染性。因此在口咽经过有限复制的肠病毒,能在胃中存活,并经胃进入下消化道,进行更大繁殖。与此相反,鼻病毒则不胜酸,pH 6时传染性就开始丧失,pH 3时完全灭活。最适复制温度(33℃)也低于肠病毒(37℃);在氯化铯(cesium chloride)中的浮力密度(buoyant density)则高于肠病毒。鼻病毒栖息在鼻咽,故在酸稳定性上没有很大要求,更易在低于体温的环境中复制,可能也是对鼻道中温度较低的适应。

甲型肝炎病毒最初分类也是肠病毒,即肠病毒72型。但它对热灭活作用的抗性大于肠病毒,基因组的核苷酸序列与肠病毒属成员的同源性很小。还有一点也与肠病毒不同:甲肝病毒不会迅速终止宿主细胞蛋白合成,受感染细胞也不致裂解。由于这些重要差异,甲肝病毒已在微小RNA病毒科中单独立属(肝病毒属)。对甲肝病毒讨论另见本书第151章。

肠病毒属内的种,是由免疫学反应作出鉴别的:特异性抗血清只能中和同型病毒。人类肠病毒现已发现65个种(即血清型或免疫型),低等动物中还有很多肠病毒。但人类可能是人肠病毒的唯一天然宿主,低等动物的肠病毒一般不是人类的天然病原体。

历史上人类肠病毒还按抗原关系、宿主范围和致病类型等再分为脊髓灰质炎病毒,A组与B组柯萨奇病毒和埃可病毒(表373-1)。截至1969年,人肠病毒已鉴定到67个种(血清型),并按这些条件进行分类,又经再次分类和精简重合,减至61种。现将这些亚类的主要特征作一简述。

脊髓灰质炎病毒

脊髓灰质炎病毒(polioviruses)是最先发现的人类肠病毒,接种于灵长类中枢神经系统(CNS),能产生典型损害。临床分离到的标本,只能在灵长类及其细胞培养中复制(第453章)。脊髓灰质炎病毒有3种血清型。

柯萨奇病毒

与脊灰病毒不同,柯萨奇病毒(coxsackivieruses)为乳鼠接种,能引起麻痹和死亡。1948年就是根据这点从纽约柯萨奇农村2名儿童粪便中检出并与脊灰病毒鉴别的。在分离到其他血清型后,发现给乳鼠接种时,有些柯萨奇病毒(柯萨奇病毒A组)可使横纹肌发生广泛性肌炎,引起松弛性麻痹(flaccid paralysis),而B组柯萨奇病毒虽只引起局灶性肌炎,但却可致脑炎进而发生痉挛性麻痹,以及对心肌、棕色脂肪组织、胰和其他脏器的广泛性感染。不仅如此,B组柯萨奇病毒还能在灵长类细胞培养中迅速繁殖,而A组柯萨奇病毒则生长甚微或无。A组柯萨奇病毒

表 373-1

人类肠病毒的分类*

肠病毒组	血清型数目	型号	在灵长类细胞培养中生长	对乳鼠的致病性	对猴的致病性
脊髓灰质炎病毒	3	1～3	+	－	+
柯萨奇病毒,A 组	23	A1～22,A24[†]	+/－[‡]	+	－[§]
柯萨奇病毒,B 组	6	B1～6	+	+	－
埃可病毒	29	1～9,11～21,24～27,29～33[‖]	+	－	－
肠病毒	4	68～71[**]	+	可变[††]	可变[‡‡]

* 很多已分离出的肠病毒不符合这些标准。
† 柯萨奇病毒 A23 重新分类为埃可病毒 9。
‡ 除少数血清型(如 A7,A9,A16)外,最初分离出的 A 组柯萨奇病毒,细胞培养生长甚微或无;病毒分离需接种乳鼠。
§ 柯萨奇病毒 A7 对猴有神经毒性。
‖ 经重新分类,埃可病毒 10 已归入呼肠孤病毒 1 型;埃可病毒 28 已归入鼻病毒 1A;埃可病毒 22 和埃可病毒 23 再分类为副埃可病毒 1 及副埃可病毒 2,即新建副埃可病毒中成员;埃可病毒 34 再分类为柯萨奇病毒 A24 变种。
** 甲型肝炎病毒曾归类为人类肠病毒 72;现为肝病毒属成员之一。
†† 肠病毒 70 和 71 对乳鼠致病。
‡‡ 肠病毒 70 和 71 对猴有神经毒性。

已发现 23 个血清型,B 组也有 6 个血清型。

埃可病毒

利用 Enders 及其同事提出的细胞培养技术,又从健康儿童粪便中发现了其他肠病毒,在灵长类细胞培养中有细胞病理作用,但对乳鼠和灵长类 CNS 无致病作用。这些病毒最初被认为是"孤儿"病毒("orphan" viruses),因为它们与任何疾病都无关,以后称为埃可病毒,ECHO 是 enteric cytopathic human orphan,即"人类肠道细胞病变孤儿"(病毒)的缩写,音译"埃可"。但是实际上自埃可病毒发现半个世纪以来,已发现它们能引起很多临床综合征(表 373-1),共已鉴定到 31 个血清型。多数埃可病毒都能在灵长类细胞培养中迅速繁殖。近来发现埃可病毒 22 和 23 型的核苷酸和氨基酸序列与其他肠病毒明显不同,壳蛋白是 3 种而非 4 种。因此被重新分类为副埃可病毒(parechoviruses)1 和 2 型,也是微小 RNA 病毒科中新建副埃可病毒属的两个最早成员。二者的流行病学和临床特征都与埃可病毒相似。

简化分类方案

深入比较肠病毒基因组,证明这种分类方案是很实用的。人类肠病毒同一亚群(如 B 组柯奇病毒)内,不同血清型一般有 30% ～50% 核苷酸序列是共同的,而不同亚群的血清型,共同核苷酸序列一般 <20%。还有约 5% 核苷酸序列是所有人类肠病毒共同保有的。

但是多年来分离和鉴定的肠病毒数越来越多,已不能根据这些条件作出明确再分类,如血清学表现与埃可病毒相关,而在宿主范围上又与柯萨奇病毒相似。因此 1970 年大家同意新发现的人类肠病毒就简单地归为"肠病毒",依序排号,从肠病毒 68 开始。为防与过去文献记录混淆,把原来的分类(即脊灰病毒,A 组和 B 组柯萨奇病毒,埃可病毒)列为前 61 血清型。自采用这种简化分类方案后,又发现了 4 种人类肠病毒,编号为肠病毒 68,69,70,71。

肠病毒 68～71

肠病毒 68 最初是从一位患细支气管炎和肺炎的婴儿咽部分离到的,此后几无分离报道,因此研究也很少。肠病毒 69 是从一位无症状儿童的粪便中分离到的,该血清型迄今尚未发现与疾病有关。肠病毒 70,是急性出血性结膜炎(acute hemorrhagic conjunctivitis)的主要病原,该病是 1969 年发现的,以后世界各地受累人数已逾千万。肠病毒 70 的宿主范围极广,可使人类和实验感染的猿猴发生脑膜脑炎(meningoencephalitis),能感染灵长类和非灵长类细胞培养。基因组分析和血清学调查提示肠病毒 70 有可能是一种兽源性肠病毒(zoonotic enterovirus),近来才把宿主范围扩大到人。肠病毒 71 是 1969—1972 年加州无菌性脑膜炎(aseptic meningitis)和脑炎(encephalitis)突发性流行期间发现的病原体,对猴类有神经毒性,对乳鼠所致肌炎,也是 A 组柯萨奇病毒的典型病变。肠病毒 71 已在世界各地发现,与多种临床症候相关,很多是致死性感染。主要如呼吸道感染,无

菌性脑膜炎,小脑共济失调,脑炎,手足口病(hand-foot-and-mouth disease),斑丘疹性损害等。此外,肠病毒71还能引起急性麻痹病(急性松弛性麻痹)和脑干脑炎症候,前者与脊髓灰质炎无异,后者还可伴有神经病因性肺水肿和出血。

反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)法扩增和测序,为肠病毒的鉴定与分类提供了新的重要途径。肠病毒基因组最可变区是在为壳蛋白VP1,VP2,VP3编码的基因内,它们都部分暴露于病毒表面。VP1有主要抗原和受体结合位点。因此它的核苷酸序列对肠病毒血清型最有代表性,序列比较和系统发育分析(phylogenetic analysis)证明VP1核苷酸序列含有的特定血清型信息,可用于病毒鉴定。VP1区序列分析已证明对肠病毒病突发性流行时的流行病学研究极为实用,结合肠病毒基因组它区分析,就能确定肠病毒致病性的遗传决定簇。此外,近来还根据基因组编码壳蛋白VP 1区核苷酸序列的系统发育分析,把人类肠病毒分为5类,即:(1)脊灰病毒1~3型;(2)人肠病毒A(HEV-A):11型A组柯萨奇病毒和肠病毒71;(3)HEV-B:所有B组柯萨奇病毒,所有埃可病毒,柯萨奇病毒A9和肠病毒69;(4)HEV-C:11型A组柯萨奇病毒;(5)HEV-D:肠病毒68和70。这种分类已由基因组编码3D聚合酶区系统发育分析所证实。

肠病毒的发现和现代病毒学的起源,都与努力控制脊髓灰质炎密切相关。脊灰1型是肠病毒属也是微小RNA病毒科的典型代表,又是研究最多、鉴定最充分的病原体。还有很多非脊灰病毒也已作过充分鉴定,很多基因组已被克隆到,并已完成测序,但是我们对肠病毒结构、复制、遗传、发病机制和免疫学等认识,很多还是从野生型脊灰病毒和疫苗株的研究中得到的。

肠病毒有很多共同特征,这里先作为一个整体来讨论,以后再对各成员的具体特征分别论述。由于脊灰病毒是本书第452章的主题,因此这里讨论的只限非脊灰类肠病毒。

肠病毒的物理和生化特征

肠病毒具有所有微小RNA病毒某些共同的物理和生化特征。它们都是无包膜球形小病毒,直径约30 nm。基因组为单链无节段线形分子,分子质量约2.6×10^6 D(约7500个核苷酸),极性与信使RNA同,为正(+)链,有传染性。体外试验提纯肠病毒RNA能在易感细胞的无细胞浸液中启动有完全传染性的病毒体合成。病毒基因组有一病毒编码的小多肽(VPg),与其5′末端和聚腺苷酸尾部(poly-A tail)(3′末端)结合。它有一个约6620核苷酸的开放读框(open reading frame),侧翼为5′(740~750核苷酸)和3′(70~90核苷酸)非翻译区(nontranslational regions)。此区在肠病毒中是高度保守的,与病毒RNA翻译及复制的调节有关。病毒基因组密封在二十面体蛋白壳内,由60个相同亚单位即启动子(promoters)构成,每个亚单位分子量90 000~100 000 D,它们本身是由病毒编码的不同多肽(VP1,VP2,VP3,VP4)构成,VP1、VP2和VP3暴露在病毒体表面,VP4则被包埋在RNA核心。像所有微小RNA病毒一样,肠病毒也有独特的复制方式;病毒基因在5′-非翻译区(5′-NTR)直接与宿主细胞核糖体的内部进入位点(internal ribosome entry site),翻译为一个约250 000 D的巨大多聚蛋白(polyprotein)。后者以后再由内源性病毒蛋白酶裂解为单个结构和非结构蛋白。

肠病毒能在pH很大范围内(pH 3~10)保持稳定,在室温中传染性能保持多日,冷藏温度下可达数周,冷冻于-20℃以下时,传染性能无限保持。温度>50℃时,迅速灭活,但摩尔浓度氯化镁可使灭活受到抑制,因为它能使病毒在所有环境温度时的稳定性大为提高。故氯化镁被广泛用作脊灰口服疫苗的稳定剂。

肠病毒对蛋白水解酶有抗性,有机溶剂、去氧胆酸盐和各种去垢剂则能破坏疱疹病毒、正黏病毒和副黏病毒的含脂包膜,而肠病毒对其灭活作用也有抗性。甲醛、氯化和紫外线可使肠病毒灭活,但溶解的有机物,形成病毒聚集体和吸附颗粒性物质,则可受到保护,免于灭活。因此肠病毒能在一般实施的二级污泥处理(secondary sewage treatment)和氯化中存活,城市下水和经过处理的废水中,肠病毒含量丰富。农业利用经过处理的下水和回收废水,可能污染食物和供水。因为污水处理虽能破坏大肠菌类(coliform),但却不能消灭肠病毒,以粪便大肠杆菌计数方法评估水的卫生质量,是不能在传播肠病毒的可能性上作出评估的。按粪便大肠菌类计数能被认可的饮料中,常能检出肠病毒。虽然主要传播途径是人-人(粪-口),水源性肠病毒感染的突发性流行事件也偶有证实,但含病毒污水排入海湾水体构成的风险,则已由贝类相关的甲肝暴发性流行中得到证明。蛤类、贻贝和牡蛎等进食过程中对病毒的浓缩,实际上起到对病毒的被动携带者作用。污水中的肠病毒大

多与悬浮性固体在一起，而吸附在沉渣中的病毒，在海水中传染性可以保持很长时间。当暴风雨或疏浚工程卷起海中沉渣，并把特异性肠病毒送达沿岸时，就可能突发流行事件，一些原已绝迹多年的肠病毒血清型又可再次出现。

流行病学

人类肠病毒分布遍及世界，人类是唯一已知贮主。肠病毒感染流行率受季节和气候影响很大，还与研究群体的年龄和社会经济状况有关。在热带和亚热带地区，肠病毒感染全年可见。温带地区夏季和初秋感染发生明显增多；欧洲和北美肠病毒感染80% ~ 90%都是6 ~ 10月间发现的，高峰在8月。即使在美国，肠病毒感染发生率也与气候及社会经济因素有关。南部城市中幼儿肠病毒分离率比北部城市高出2 ~ 3倍，低经济收入区比中、上收入区高3 ~ 6倍。在发达国家，每年在某一社 区内，一般只有1 ~ 3个血清型肠病毒处于高流行状态，不同年份分离到的血清型也不相同，幼儿中分离率很少 > 10%。而在卫生条件差的发展中国家，常有更多血清型肠病毒同时流行，儿童分离率一般在75%以上，很多粪便标本中检出的肠病毒血清型在3种以上。

有些肠病毒似为地方性，每年在同一地区都以低频率出现，有些肠病毒则能引起局部或区域性流行，以后消失，数年后再次出现。有时某一肠病毒传播全球各地，使千百万人受染，造成大流行。像20世纪50年代末，埃可病毒9型就有过这样的流行；而肠病毒70所致急性出血性结膜炎大流行，则始于1969年；而肠病毒71所致手足口病大流行并有严重神经并发症，则是1997年在东亚和东南亚以及澳大利亚开始的。

通过免疫接种，消灭野生型脊灰病毒后，美国每年所见1000万 ~3000万显症性肠病毒感染，几乎都已是非脊灰病毒所致。但是除麻痹性脊髓灰质炎（急性松弛性麻痹）外，与肠病毒感染相关的疾病都不是法定上报病。美国肠病毒监测系统（NESS）收集送达规定实验室和疾控中心（CDC）检测的临床标本肠病毒分离信息，监测感染的时间和地域态势。每年NESS大约能鉴定到2000肠病毒，这在全部显症性肠病毒感染中只占很小一部分。而且这些资料还可由于以下原因而造成偏误：有些肠病毒血清型是组织培养法不能分离到的，特别是A组柯萨奇病毒；还有取样送检的病人，主要是那些病情较重的病人。

某一年份里分离到的肠病毒，一般50%以上都是2 ~ 3种血清型构成的，其中某一血清型常占30%以上。在某一年中，所有分离到的血清型，90%以上都是15种最常见血清型构成的。虽然主要血清型各年不同，但有些血清型是15种最常见血清型中经常出现的。过去10年中就是柯萨奇病毒A9，B2，B4，B5；埃可病毒6，9，11，18，30等。有些年份里，这些地方性肠病毒中有一二种成为主要流行型，如1998年的埃可病毒30，1999年的埃可病毒11，2000年的柯萨奇病毒B5等，而在另一些年里，以前很少报道的血清型成为流行主体，如2001年的埃可病毒13。美国停止口服脊灰疫苗后，与疫苗有关的脊灰病毒自2000年以来实际上即已消失。

与年龄相关的肠病毒感染发生率，在一定程度上是由当地血清型流行态势决定的。每年都有相当流行率的地方血清型，可能只会感染最年幼儿童，因为较大儿童和成人都已因过去感染而免疫。反之，多年来未在当地社区出现的血清型，则更易在较大儿童和成人中突发流行。

肠病毒在人体胃肠道复制期间，突变率很高，从而引起抗原变异，病毒的组织嗜性和毒力都可发生改变。正常儿童服用减毒脊灰疫苗后，数日内就能检出这种突变。很多非脊灰肠病毒也有这种情形。近来从分离到的几种柯萨奇病毒、埃可病毒和肠病毒70，71中发现很多抗原表位（epitopes）与十多年前分离到的相关原型株不同，这种“**抗原漂移**”（antigenic drift）与流感病毒中所见并无不同。这种抗原变异，已从单克隆抗体的应用中得到证明。但是没有证据表明“抗原漂移”能造成对人类恢复期血清中和作用产生抗性的“逃逸性突变体”（escape mutants）。

多重感染者（如发展中国家幼儿）和三价脊灰口服疫苗受体，能见到不同肠病毒血清型基因组间的重组（recombination）。突变或重组造成的遗传改变，可使抗原性发生改变，宿主范围和细胞嗜性也有变异，如以一种兽源性肠病毒出现，成为人类急性出血性结膜炎流行的病原体，或获得新的致病性能，如由肠病毒71诱导的脑干脑炎和迅速致死性神经病因性肺水肿等。这些改变可以说明某些肠病毒何以能在自然界持续存在，引起各种临床综合征。广泛运用基因组测序技术，预计将会发现特定肠病毒致病性的遗传决定因素。如5′-NTR处特定核苷酸序列似能使脊灰疫苗株神经毒力减低；该区序列改变还与某些非脊灰病毒神经毒力的差异有关。

人类肠病毒主要是通过粪 - 口途径，在人际间直

接传播,或由污物传播,由呼吸道分泌物传播只居次要地位。多数血清型感染后,无论有无症状,都能从口咽和肠道检出病毒,但从粪便中排放病毒的数量更大,持续时间也更长(1月以上)。幼儿受染概率最高,2岁以下幼儿受染后,对肠病毒的传播效率也最高。由儿童传给儿童,再在家庭内部传播,居住拥挤和卫生条件差有助于传播。家中继发感染率脊灰病毒约90%,柯萨奇病毒为75%,埃可病毒为50%。有孩子日托的中产阶级父母,受染风险特大。由于儿童时期抚养条件较好,接触感染较少,对他们无症状受染子女从日托站带回的肠病毒,很多都是易感的。

虽然大多数肠病毒的流行病学情况相似,但有些血清型的感染方式不同。如作为急性出血性结肠炎病原的肠病毒70和柯萨奇病毒A24,是因泪水污染手指或物件,直接接种结膜所致。这些病毒即使在消化道复制,也是有限的。柯萨奇病毒A21主要由上呼吸道排放,并在此引起鼻病毒样症候。传播是通过呼吸道分泌物。

肠病毒所致疾病的潜伏期,少如1日,多到3周以上,一般是2~7日。症状是在病毒入侵处复制直接引起时,潜伏期最短(如肠病毒70和柯萨奇病毒A24所致急性出血性结膜炎),如果是病毒血症后受染靶器官免疫病理学造成的组织损伤所致,则潜伏期最长(如某些类型柯萨奇病毒所致心肌炎)。

发病机制

肠病毒感染发病机制,了解最多的是脊髓灰质炎病毒,已对实验性感染的灵长类动物和被减毒疫苗株感染的人类,做过大量研究。非脊灰肠病毒的发病机制大多似亦相近,只是侵害的主要靶器不同。

吃进被粪便污染的物质后,病毒即进入咽部和小肠远端易感组织。虽然有些复制是在咽部,但主要感染部位是在小肠远端,病毒通过肠内衬细胞时,不会造成可察觉的细胞病理改变,到达固有层Peyer集合淋巴结,即在此活跃复制。不出1~2日,病毒即蔓延到局部淋巴结,约于第3日,即有少量病毒逸入血流("轻病毒血症",minor viremia),在单核吞噬细胞系统播散,并到其他有受体的靶组织。由于宿主防御机制,感染大多止于此步,不致继续发展,即为**无症状感染**(*asymptomatic infections*)。但也有少数感染者,仍在单核吞噬细胞组织中复制,至约第5日,出现重症持续性病毒血症("重病毒血症",major viremia),即脊灰病毒感染(第452章)时的"轻病"和其他人肠病毒的"非特异性热病"。

重病毒血症时,大量病毒被播散到靶器官,如脊髓,脑,脑膜,心脏,皮肤等,病毒在此继续复制,引起炎症性损害和细胞坏死。大多数病人都能凭藉宿主防御机制,迅速制止重病毒血症,制止病毒在靶器中复制,只有少数情况下,靶器内病毒复制能达到引起临床症候的程度。结束病毒血症,限制肠病毒在靶组织中繁殖,主要是靠中和抗体,但其他宿主防御机制如巨噬细胞,自然杀伤(NK)细胞,干扰素等,肯定也会起到作用。感染4~5日,血清中就能有血清型特异性中和抗体检出,它们一般都会持续终生,丙球缺失血症(agammaglobulinemia)儿童发生的慢性持续性肠病毒感染,可以证明抗体在结束感染中的关键作用。但是宿主防御不能制止病毒在肠中的复制,因此显症和无症状肠病毒感染数周后,粪便中仍有病毒排出。复感(reinfection)(即已有同型抗体者排出的病毒)的情况相对为少。如有,感染将限于消化道而不致引起疾病,病毒排放时间也会大为缩短。

肠病毒所致临床症候,是它所感染的特定靶器和组织的反映(即其细胞嗜性)。细胞嗜性(cell tropism)的决定因素尚未完全明了,但主要因素当是细胞表面与病毒结合的特异性受体分子。不同类别肠病毒所需受体亦异,很多都是由人类19号染色体上基因编码的。已经发现很多不同受体,每种都是多个血清型肠病毒共同的。所有3种脊灰病毒受体(PVR)以及A组柯萨奇病毒亚类和大多数人类鼻病毒的受体(胞间黏附分子-1,ICAM-1),都是免疫球蛋白超科(immunoglobulin superfamily)中的成员。埃可病毒(VLA-2)中一个亚类所用受体和柯萨奇病毒A9所用另一受体,则是整合蛋白科(integrin family)中成员。另一类埃可病毒和肠病毒70,是以保护细胞免于补体介导性裂解的表面糖蛋白:衰变激活因子(decay-accelerating factor;DAF)为其受体。所有6种B组柯萨奇病毒都有同一受体(CAD),即46 kD细胞表面糖蛋白,很多人类腺病毒也以此为受体。很多肠病毒除DAF结合外,还须与一辅受体如ICAM-1或β2-微球蛋白结合,才能引起感染。

由于组织培养时细胞显示的受体表达类型与该类细胞在活体中的情况不同,因此通过组织培养中的连续传代(serial passage)能选择到所需受体发生改变的病毒,而这样的改变,常能导致病毒毒力的减低。

肠病毒受体与壳蛋白VP1和VP3连接处峡谷(canyon)底部的特异位点结合,由此带来的肠病毒壳

构象改变，就可使病毒 RNA 进入胞质。中和抗体与峡谷壁上的位点结合，则可封闭受体通达峡谷的入口。

临床表现

非脊灰肠病毒感染约 50% ~80% 无症状。显症性感染大多表现为**一般性热病**(undifferentiated febrile illness)即**夏季流感**(summer grippe)，常伴有上呼吸道症状。一般病情轻，持续不过数日。临床症候完全是非特异性的，几乎任何血清型肠病毒都能引起这样的症候，还可见于病毒家族中其他很多种属，如腺病毒，副黏病毒，正黏病毒等。所谓典型肠病毒综合征如无菌性脑膜炎、手足口病、胸痛症(pleurodynia)等，其实都是肠病毒感染的非寻常性症候，对大量肠病毒感染来说，只是冰山的一角。

有些临床综合征与某些肠病毒血清型或亚类高度相关，如手足口病与柯萨奇病毒 A16 和肠病毒 71；心肌心包炎(myopericarditis)与 B 组柯萨奇病毒；急性出血性结膜炎与肠病毒 70 及柯萨奇病毒 A24 等，但是即使这些联系也是非特异性的。很多其他肠病毒血清型也能引起同样综合征。反之，同一肠病毒血清型，即使在同一次突发流行中，也可能引起几种不同综合征(表 373-2)。以下讨论的是一些比较重要的综合征。

中枢神经系统综合征

无菌性脑膜炎

无菌性脑膜炎(*aseptic meningitis*)是非脊灰肠病毒所致最常见的重要疾病，发展中国家做过病原鉴定

表 373-2

非脊髓灰质炎肠病毒感染的临床表现*

临床综合征	A 组柯萨奇病毒[†]	B 组柯萨奇病毒	埃可病毒	肠病毒
无症状感染	所有血清型	所有血清型	所有血清型	所有血清型
可能有呼吸道症状的一般性热病(“夏季流感”)	所有血清型	所有血清型	所有血清型	68,70,71
无菌性脑膜炎(常伴有发疹)	1,2,3,4,5,6,***7***,8,***9***,10,11,14,16,17,18,22,24	1,2,3,4,5,6	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,14,16,17,18,19,20,21,[22],[23],25,30,31,33	70,71
脑炎	2,4,5,6,7,9,10,16	1,2,3,4,5	2,3,4,6,7,9,11,14,17,18,19,[22],25,30,33	70,***71***
麻痹类疾病(脊髓灰质炎样)	4,5,6,7,9,10,11,14,16,21,24	1,2,3,4,5,6	1,2,4,6,7,9,11,14,16,17,18,19,30	70,***71***
心肌心包炎	1,2,4,5,7,8,9,14,16	1,***2***,***3***,***4***,***5***,6	1,2,3,4,6,7,8,9,11,14,16,17,19,22,25,30	
胸痛症	1,2,4,6,9,10,16	1,2,***3***,4,***5***,6	1,2,3,6,7,8,9,11,12,14,16,17,19,[23],25,30	
疱疹性咽峡炎	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,16,22	1,2,3,4,5	6,9,11,16,17,[22],25	71
手足口病	4,5,7,9,10,***16***	2,5	7	***71***
皮疹	2,4,5,6,7,***9***,10,16	1,2,3,4,5	2,4,5,6,9,11,16,18,25	71
感冒	2,10,***21***,24	1,2,3,4,5	2,4,8,9,11,20,25	
下呼吸道感染(细支气管炎，肺炎)	7,9,16	1,2,3,4,5	4,8,9,11,12,14,19,20,21,25,30	68,71
急性出血性结膜炎[‡]	24			***70***
新生儿全身性疾病	3,9,16	1,***2***,***3***,***4***,***5***	3,4,6,7,9,***11***,12,14,17,18,19,20,21,[22],30	

*很多肠病毒血清型已知与表中所列大多数综合征相关，至少散发病例如此；表中所列血清型是显然或经常有关的型号。相关性密切的下加横线；相关性最强烈的用黑斜体数字表示。

[†]由于很多 A 组柯萨奇病毒的分离须经乳鼠接种，因此病原报道数字可能不足。

[‡]无出血症候的结膜炎，常见于很多 A/B 组柯萨奇病毒及埃可病毒特别是柯萨奇病毒 A9，A16，B1 ~5 及埃可病毒 2,7,9,11,16,30 等感染时的相关症候中。

[§]埃可[22]和[23]的核苷酸和氨基酸序列，与其他埃可病毒有相当差异，有 3 种而不是 4 种壳蛋白，因此被进一步分类为副埃可病毒 1 和 2，也是微小 RNA 病毒科中新建副埃可病毒属的最早两个成员，但二者的流行病学和临床特征都与埃可病毒相似。

的无菌性脑膜炎中,80%以上皆此所致。几乎所有肠病毒血清型都与之相关,最常见的是柯萨奇病毒A2,A4,A7,A9,A10,A16;B1-5;埃可病毒3,4,6,9,11,14,16,17,18,19,25,30,33;肠病毒70,71等。所有这些型号都有过暴发流行或散发病例。虽然发病率以儿童最高,但成人也能见到,特别是在较大规模的暴发流行中。通常起于一般性热病,如发热,头痛,不适,肌痛,咽痛等,一般不出1日,即继以脑膜炎症候,头痛加剧,常为眼球后痛,畏光,假性脑膜炎征(meningismus),颈项和背部强硬,恶心呕吐等,儿童尤甚。病情有时为脊髓灰质炎的两期性。脑脊液(CSF)清晰,脑压稍高;细胞数不一,少时 $<10/mm^3$,多的 $>3000/mm^3$,平均 $50\sim500/mm^3$。最初可以中性粒细胞为主(但也很少 >90%),很快即代之以单核细胞。葡萄糖含量一般正常,但偶亦减至40 mg/dL以下。蛋白含量正常或稍高,但很少 >100 mg/dL。发热和脑膜炎症候约于3~7日后消失,但CSF中细胞数增多还会持续1周以上。多数儿童和成人都能完全康复,不留后患。但出生后1年内发生的肠病毒性脑膜炎,约10%患儿可能留下永久性神经损伤,表现如麻痹,头围减小,痉挛,智障等。

有些病人的脑膜炎,特别是埃可病毒、柯萨奇病毒A9和A16以及肠病毒71引起的,可能伴有皮疹,如果又是淤点性损害,就可能疑为脑膜炎球菌血症(meningococcemia)。肠病毒脑膜炎常须与经过部分治疗的细菌性脑膜炎鉴别。但后者虽经适当抗生素治疗,CFS中多形核白细胞增多一般也会持续更久,蛋白含量更高,葡萄糖量则较低。无菌性脑膜炎可能是由其他很多感染和非感染性病原体所致,如流行性腮腺炎病毒,虫传病毒(如东部、西部和委内瑞拉马脑炎病毒,波沃森①、日本及圣路易脑炎病毒;加州、拉克罗斯〈LaCrosse〉及西尼罗河〈West Nile〉病毒),淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒(LCM),人类免疫缺陷病毒(HIV),单纯疱疹病毒,莱姆疏螺旋体,钩端螺旋体病等。

麻痹性疾病

很多非脊灰肠病毒感染过程中,都可发生麻痹症候。情况与脊髓灰质炎时相似而一般较轻。肌软弱则比明显麻痹常见得多,一般都能完全恢复,但也有个别病人发生脑神经麻痹,或为严重甚至致死性延髓受累。相关血清型常为柯萨奇病毒A7,A9;B2~5;埃可病毒2,4,6,9,11,30;肠病毒70,71等。与疫苗问世前流行性出现的麻痹性脊髓灰质炎不同,非脊灰肠病毒所致麻痹,一般都是散发性的。但也有几种非脊灰肠病毒所致麻痹性病变,发生频度已足以形成局部突发性流行。如柯萨奇病毒A7有一变种,就有过麻痹性病变的突发性流行,还有很多散发病例。实际上,柯萨奇病毒A7就曾被认为是脊灰病毒的第4血清型。肠病毒70所致急性出血性结膜炎病人,可能见到类似脊髓灰质炎的麻痹症候,不少人残留麻痹和肌萎缩。自1969年在美国加州发现以来,肠病毒71就被认为是高度嗜神经性病毒,伴有多种CNS症候,包括无菌性脑膜炎,脑炎,急性小脑性共济失调,Bell麻痹,急性松弛性麻痹,延髓型脊髓灰质炎(bulbar poliomyelitis)等。肠病毒71所致手足口病和疱疹性咽峡炎流行期间,常有这些神经症候见到。从1997年开始,亚太地区肠病毒71流行大为增多,肠病毒71已成为有亲神经毒力的最重要肠病毒。

脑炎

脑炎(encephalitis)作为肠病毒感染症候是人们熟知的,但不常见。肠病毒虽在流行,但美国已证实为病毒引起的脑炎中,由肠病毒引起的只占10%~20%。最常相关的血清型是柯萨奇病毒A9,B2,B5;埃可病毒4,6,9,11,30;肠病毒71等。多数病例的脑炎都是在无菌性脑膜炎期间合并发生的,患者出现意识混浊,昏迷,运动功能失常,偏瘫,血管舒缩失稳,脑神经麻痹,小脑性共济失调,局灶性或广泛性癫痫发作等,以单项或不同组合方式出现。脑受累一般是广泛性的,但局灶性脑炎也有,临床表现可能与单纯疱疹性脑炎无异。有一组疑为单纯疱疹性脑炎的病例中,13%由脑活检证实为肠病毒。肠病毒性脑炎一般都能完全恢复,但也有留下神经后患甚至死亡的,特别是幼儿和肠病毒71流行期间。1997年开始的亚太地区肠病毒71手足口病大流行,有一种脑干性脑炎综合征,患者迅速死于肺水肿和出血,而在1995年发生的肠病毒71感染中,只有1例报道。但在1950年代脊灰病毒所致延髓型脊髓灰质炎病例中类似综合征是不乏报道的。

---

①全国科技名词审定委员会公布的标准名称是"波瓦生(脑炎)",按Powassan是加拿大地名(N46.05,W79.21)。地名译法宜依中国地名委员会等审定公布的《世界地名录》,即"波沃森"。

——校者

已报道的其他神经并发症

肠病毒特别是A组柯萨奇病毒，似为肠病毒季节儿童发热抽风（热性癫痫发作）（febrile seizures）的重要病因。其他神经并发症如Guillain-Barré综合征，横贯性脊髓炎（transverse myelitis），Reye综合征等，肠病毒感染者中也有报道。但是它们与肠病毒的流行病学和病原学联系，并未真正明确。考虑到肠病毒无症状感染的高发率，它们的关系也可能只是偶合（coincidental）的。

流行性胸痛症

流行性胸痛症（epidemic pleurodynia）是急性发热性病毒病，特征为突发性阵发性下胸或腹部剧痛，亦称博恩霍尔姆病（Bornholm disease），“鬼抓病”，流行性肌痛，流行性良性干性胸膜炎，Sylvest病等。英语Pleurodynia由pleura和odyne构成，前者意为“旁边”；后者是“疼痛”，即作为本病特征的肋间疼痛，不指“胸膜病”。① 此病为流行性，但也有散发病例。

病原学

流行性胸痛病原是肠病毒，1949年即已明确。主要病原是B组柯萨奇病毒，特别是B3和B5。流行期间其他病毒还有埃可病毒1和6。散发病例也与这些病毒有关，但还涉及其他很多病毒，如柯萨奇病毒A1，A2，A4，A6，A9，A10，A16；埃可病毒2，3，7，8，9，11，12，14，16，19，25，30；副埃可病毒1等。

流行病学

胸痛流行是200多年前，在斯堪的那维亚国家发现的，到1933年前，其他地区还很少见到，这年丹麦医师Ejnar Sylvest报道在波罗的海丹麦博恩霍尔姆岛上发生的一次流行。此后流行和散发病例即在世界很多地区发现。像其他肠病毒感染一样，此病大多也发生在夏季和初秋。但与肠病毒性无菌性脑膜炎每年都有暴发性流行的情况不同，流行性胸痛少见得多，一般要10～20年才会流行一次。

传播途径主要是人对人，一家几个成员受累，几乎是同时出现的，或在2～5日中迅速发生。流行时儿童和成人都可受累，亦无性别差异。发病高峰年龄虽比其他肠病毒综合征稍大，但多数病例都在30岁以下。潜伏期一般2～5日。

发病机制

本病是横纹肌而非胸膜或腹膜病。像大多数肠病毒病一样，感染亦始于消化道。原发性（轻型）病毒血症时，横纹肌可能是最常受累的，但也可能在以后受染。少数病人为重型病毒血症，胸痛发生前可先有前驱性病变。宿主免疫反应结束病毒血症，组织中病毒复制亦被制止，但局部炎症也会加剧。由于本病的良性性质，故人类尚无组织病理学资料，但据柯萨奇病毒感染的海洋动物模型研究，提示肌炎是病毒直接诱导胞溶和致敏T淋巴细胞所致免疫病理改变共同造成的。

临床表现

本病特征是突发性发热和胸下或腹上部阵发性锐痛，约25%病例此前先有1～2日的头痛、不适、纳差、咽痛、弥漫性肌痛等症状。疼痛轻重不一，但常甚严重。深呼吸、咳嗽和运动时疼痛或更加剧。患者描述为一下被疼痛“怔”住了，性质如刺痛，割痛，挤压痛，钳夹痛等。成人疼痛主要在胸肌，特别是肋间肌。儿童则以腹肌受累更多。颈及肢体肌肉受累者亦偶有之。疼痛常为单侧性，一般只限一两处。疼痛处肌肉可有压痛，有时还有肿胀，压迫患肌，常能引起典型疼痛发作。胸膜磨擦音不常见，作过剖腹手术的病人，一般亦未见到腹膜炎。血清肌酸激酶（creatine kinase）水平可能增高，反映横纹肌损伤。其他检验数据一般正常，但有些病人白细胞可稍减少。

剧痛发作时，患者安静卧床，大汗淋漓，急性病容，忧心忡忡。呼吸因疼痛受限，快速、浅表，呻吟有声，有如肺炎及胸膜发炎。疼痛发生时，体温38℃～40℃，发作期间热度最高，非发作时退烧。疼痛频频发作，每次持续数分钟到数小时不等。常以初发时最重，非发作期病人情况似仍较好。

急性病程2～6日，但可短至12小时，或长至3周。病情常为双相性：初期疼痛、发热消失后，常有1

---

①可能发生误解，是由于pleura有两种含义，动物学上指肋部及（昆虫）侧板，在此为“旁边”（肋骨旁边，肋间）；但在解剖学上，pleura亦指胸膜。但pleurodynia无胸膜痛寓意。

——校者

日以上的无症状期,以后疼痛和发热再现,疼痛多在原先同一部位。少数病人可在数周中经历数次复发,亦可在病状消失1月后晚期复发。

鉴别诊断

本病的最重要特征是疼痛的间歇性和发作性。流行病学资料如家中或社区有人有类似病情发生,也能提示诊断。虽然如此,鉴于疼痛部位,仍可能与很多性质更严重的疾病混淆。如疼痛位于胸部时的肺炎,肺梗死,肋骨骨折,肋软骨炎,心肌梗死等。但根据无骨折、肋软骨炎及肺实质病变体征和放射线征,不咯痰,无白细胞增多,心电图正常等,应有助于排除这些诊断。疼痛在腹时,可能很难与急性腹痛有关的病种鉴别,如腹膜炎,胆囊炎,阑尾炎,消化性溃疡穿孔,急性肠梗阻等。在本病流行期间,以此症收入内科病房的患儿,常与收入外科的患儿人数不相上下,有一次流行时,49例患儿中,9例以此剖腹,发现正常后,才识别为此症。注意无阑尾炎有关症候,白细胞计数正常,结合超声和放射线检查正常等,有助于排除这些诊断。本病还可能误作疱疹出现前的带状疱疹,以及椎间盘突出,肾绞痛等。但皮疹出现前的带状疱疹,疼痛一般更为持续性,疼痛和压痛部位只限于患肌,放射线和神经检查皆正常(但受累肌肉处可能有局部感觉过敏区检出),无血尿有助于另二诊断的排除。①

治疗和预后

本病为对症治疗。疼痛发作时给予水杨酸盐及其他弱镇痛剂一般即能控制。但疼痛剧烈时,可在排除腹内严重病变后,酌用阿片类镇痛剂。患肌热敷亦有助益。流行性胸痛虽易复发,但最终仍能完全恢复。个别病例恢复期可能延续甚长,不适、无力等,持续数月之久。并发症系病毒向其他组织播散所致,幸不多见。如有,一般是在起病后数日内出现。约5%病例出现无菌性脑膜炎,青春期后男子发生睾丸炎的,亦约为此数。心包炎和心肌炎都是罕见并发症。

肠病毒所致心肌炎和心包炎

心肌炎(myocarditis)和心包炎(pericarditis)与流行性病毒性疾病的关系,很久以来即已为人熟知,包括麻疹,流行性腮腺炎,风疹,水痘,流感,脊髓灰质炎,流行性胸痛症等。由于这些疾病中,很多已因疫苗的应用得到控制,肠病毒已成为目前北美和西欧心肌炎和心包炎最主要的已知病原。心脏肠病毒感染的发病机制、临床表现和转归差异很大,视病毒性质和宿主特征(特别是年龄)而定。新生儿感染常引起严重心肌炎,并广泛累及其他脏器,死亡率甚高,而较大儿童和成人则常以心包炎为主,一般都是良性和自限性。实际上,心脏肠病毒感染时常因临床表现极为隐匿而未被发现。但很多病例的特发性扩大性心肌病,可能就是已被和未被发现的肠病毒性心肌炎的晚期后果。

病原学

提示心肌炎、心包炎与特异性肠病毒相关性的证据很不相同。病原学证明须分离到病毒,或由心肌、心包或心包液检出病毒蛋白或核酸。除新生儿心肌心包炎外,很少能从心组织和心包液中分离到病毒,检出病毒蛋白亦非易事,主要是由于缺乏特异性,造成假阳性结果。但是由于心内膜心肌活检(endomyocardial biopsy)应用的增多和原位杂交(in situ hybridization)特别是RT-PCR等肠病毒核酸检测与扩增等新技术的推出,已使我们对心肌炎和心包炎病原学诊断能力大为提高。虽然这些技术的广泛应用也才起步,但已从急性心肌炎病人的心肌送检样本中,约20%~30%发现肠病毒RNA。但是心肌炎、心包炎与特定肠病毒的相关性,主要还是从非心源性途径(如粪便)分离到的病毒,以及近期或同时发生的肠病毒感染血清学证据。

柯萨奇病毒B1~B6,A4,A16,埃可病毒9,11,22等,已证明能对儿童和成人引起心肌心包炎。柯萨奇病毒A1,A2,A5,A8,A9,A14,埃可病毒1,2,3,4,6,7,8,14,16,19,25,30等也与此有关。B组柯萨奇病毒是心肌炎和心包炎最常见的病原。急性心肌炎散发病例中约50%和流行时几乎所有病例似都是B组柯萨奇病毒所致。急性非细菌性心包炎散发病例中,由此组病毒所致者似也在30%以上。

---

①原文如此,但血尿与椎间盘突出似无必然联系。

——校者

流行病学

肠病毒性心肌炎和心包炎，最常见于夏秋和初秋。特发性心肌心包炎的发病高峰也在此时，这与特发性心肌炎的病原大多为肠病毒的观点是符合的。

肠病毒感染时心肌心包炎发生率，决定于病毒和宿主特征特别是年龄。B组柯萨奇病毒感染者中，以心肌心包炎为主要症候的，只约3%。但在柯萨奇B组感染流行期间就医的成人和9岁以上感染者中，有急性心肌心包炎证据的达5%～10%。新生儿期间B组柯萨奇病毒感染的心肌炎和播散性疾病的发生率很高。1～9岁时降至最低（在显症性B5组柯萨奇病毒感染中约为1%），以后在更大儿童和成人中又再增高。因此幼儿中肠病毒感染发生较多，但肠病毒性心肌心包炎主要还是青少年疾病。至少2/3患者是男性，妊娠期和刚分娩后心脏受累风险似亦增加。与心包炎、心肌炎相关的肠病毒传播，与肠病毒一般传播并无不同，主要是由粪－口途径传播。

发病机制

肠病毒感染涉及心脏时，几乎都会在心肌和心包引起炎症反应（即心肌炎和心包炎）。虽然二者中常有一种更为突出，但以**心肌心包炎**（myopercarditis）的术语描述其病理改变，最为允当。肠病毒性心肌心包炎的特征是心肌细胞损伤，附近有炎症细胞浸润，心肌细胞有能被所有6种柯萨奇病毒使用的受体，受感染后解体。急性病变可以完全消失，也可发展。愈合和发展，即反映为间质纤维化和心肌细胞丧失。肠病毒性心包炎几乎都伴有局灶性心包下心肌炎，病理改变亦与此同。

新生儿肠病毒性心肌心包炎时，潜伏期较短，感染广泛播散，心肌和其他脏器中病毒效价都增高，说明受累组织中主要发病机制是直接溶胞性病毒感染。较大儿童和成人的心肌心包炎时，潜伏期较长，临床有病毒特异性抗体和T淋巴细胞检出，但从心脏和心包炎中分离到病毒的较少，以后可能复发，所有这些都提示为免疫病理学机制。心肌炎病人已发现能与正常心肌细胞反应的胞毒性T淋巴细胞和抗心肌细胞抗体效价增高。宿主免疫反应在肠病毒性心肌心包炎中的作用复杂，目前所知尚少。

特发性扩张型心肌病（idiopathic dilated cardiomyopathy；IDC）（第64章）在很多方面都像是由肠病毒性心肌炎引起的免疫性病变终末期表现。这种观点还得到以下情况的支持，即B组柯萨奇病毒感染后经过很长时间，约10%病例出现慢性心肌病，系列心内膜心肌活检也从这些病人中发现有进行性纤维化发生。发现B组柯萨奇病毒表位对心肌抗体的分子模拟，也是对此论点的支持。还已发现B组柯萨奇病毒的2A蛋白酶，能使抗肌萎缩蛋白（dystrophin）解体，而它是心肌细胞的关键蛋白，也是遗传性扩张型心肌病时的突变靶位。因此病毒介导的抗肌萎缩蛋白破坏，是急性肠病毒性心肌炎后发生扩张型心肌病的另一可能机制。

肠病毒在IDC中的持续存在是否与慢性炎症性病变直接有关的问题，现在还不能回答。从心肌活检样本中未能分离到肠病毒，还有几个研究组以极端敏感的嵌套式聚合酶链反应[①]法，在心脏移植时从末期IDC病人心组织中也未发现肠病毒RNA，提示急性心肌炎后，肠病毒并不持续存在。但是也有人报告以原位杂交法和PCR法，从IDC病人心组织中检出肠病毒RNA，因此IDC时是否有肠病毒持续存在的问题，仍未解决。

临床表现

虽然描述心脏肠病毒感染时的病理过程，最好的术语就是心肌心包炎，但在临床上心肌炎和心包炎常以一方更为突显，而二者在临床表现和病理生理上又很不同，故仍须分别考虑。详见本书第64章和第65章。

新生儿心肌炎

最严重的新生儿肠病毒感染是在生后第1周内开始的，患儿之母常在分娩前不久受感染，而经胎盘或通过分娩时或分娩后接触，把病毒传播给婴儿，而未能把病毒特异性中和抗体也传授。患儿出生时即可发病，也可出现在生后3个月内的任何时段（潜伏期2～8日）。一般表现为新生儿全身性肠病毒病。

较大儿童和成人的心肌炎与心包炎

与新生儿不同，较大儿童和成人的心脏肠病毒感染，临床常以心包炎而不是心肌炎出现，虽然心肌儿

---

①nested PCR，下一次PCR引物与上次PCR所扩增的序列内侧为互补性的PCR，故敏感度极高。

——校者

乎也都有一定程度的受累。较大儿童和成人发生B组柯萨奇病毒有关的显症性心脏病时,约60%临床诊断为心包炎,约40%诊断为心肌炎。患者2/3为男性。

治疗和预后

心脏组织中肠病毒复制,在新生儿心肌炎和较大儿童与成人急性心肌心包炎的发病机制中,都起核心作用。因此抑制肠病毒复制的抗病毒药治疗是很理想的。但在拥有这样的药物前,还只能给予支持疗法。新生儿心肌炎的患儿是不会经胎盘从母体得到针对病原病毒的抗体的。因此给予人免疫血清球蛋白似乎是合理的,因其含有高效价中和抗体,作用于很多肠病毒血清型,以终止病毒血症,限制病毒在受感染组织中继续复制。这种疗法已在个案报道中得到印证,但尚未见到有足够案例的临床随机试验。

较大儿童和成人的肠病毒性心肌心包炎,治疗主要也是支持性的,包括镇痛剂止痛,注意监护心律失常、心衰和血流动力学紊乱,及时治疗并发症等。卧床休息是治疗的重要内容,因为从小鼠柯萨奇病毒B3心肌炎清楚说明:运动可使急性期心肌坏死范围扩大,死亡率增高。要保证充分给氧,防止液体负荷过重,一旦发生,立即处理。严重病例安装心脏辅助器材可能收到起死回生效果。

疑为肠病毒性心肌炎和心包炎病人,不应给予皮质类固醇。因为病毒性心肌炎急性期应用激素,可使病情迅速恶化。

有一类抗肠病毒药(普拉康纳利壳〈Pleconari capsid〉及其他结合抑制剂)是在肠病毒壳受体结合峡谷底部下方的疏水袋内结合,由于这种结合能阻断受体附着,阻止病毒侵入和脱壳,故能抑制病毒复制。如有这类药物,可用于儿童和成人急性心肌心包炎及新生儿肠病毒感染的早期治疗。

儿童和成人的肠病毒心肌心包炎,大多都能恢复,不留后患。急性期死亡率亦低(0~5%),心肌炎病人死于心律失常和充血性心力衰竭,肠病毒性心包炎病人则可死于心脏压塞(cardiac tamponade)。

约20%病人在起病后1年内,有过一次以上心肌心包炎复发,约10%~20%病例有持续性心电图改变。约5%~10%病例心脏持续扩大,长期随访提示发生慢性心肌病者达10%以上。但肠病毒性心包炎后,很少发生缩窄性心包炎。

1型糖尿病

流行病学证据提示肠病毒特别是B组柯萨奇病毒对1型糖尿病(IDDM)(第242章)有病原学作用。如有几份血清学研究指出新发1型糖尿病儿童中,感染B组柯萨奇病毒的比相关对照组高;母亲妊娠期间感染肠病毒的,与所生子女在儿童早年发生1型糖尿病也有相关性。不仅如此,以RT-PCR法从新发1型糖尿病儿童中检出肠病毒RNA的,也比相关对照组高。小鼠模型研究提示肠病毒可能与1型糖尿病的发生有关,这有几种可能机制:肠病毒感染和胰的β细胞破坏,即可直接引起1型糖尿病;肠病毒感染的直接胞溶或分子模拟作用,也能使遗传易感者发生对胰β细胞的自身免疫反应。举例来说。B组柯萨奇病毒的蛋白2C和胰β细胞自体抗原谷氨酸脱羧酶(GAD_{65})上的同源结构域,就能引起体液和细胞免疫的交叉反应。另一方面,肠病毒感染还可使原已发生的由免疫机制引起的β细胞损害更为加速,当大多数β细胞都已破坏时,即可引起显症性1型糖尿病。以上这些发病机制并不互相排斥,但各自重要性则因肠病毒性质以及宿主年龄与遗传易感性而定。

肠病毒所致皮肤黏膜综合征

肠病毒是美国和大多数发达国家发疹病的主要病原。几乎所有肠病毒都能引起斑丘疹性损害,大多数血清型有时也能引起淤点或丘疹疱疹性黏膜疹。而且同一肠病毒可能引起不止一种类型的皮肤黏膜病,即使在同一受染家室内。因此除手足口病一般是柯萨奇病毒A16或肠病毒71所致外,任何肠病毒所致皮疹都没有可以提示具体病原的临床及流行病学特征。

流行病学

肠病毒性皮疹(exanthems)和黏膜疹(enanthems)的流行病学,一般与肠病毒感染的流行病学相同。大多也在夏季和初秋发生。感染肠病毒者的皮疹和黏膜疹发生率,视肠病毒而异,即使同一肠病毒的不同株,也可不同。如埃可病毒9和柯萨奇病毒A16所致感染突发时,半数以上受染儿童有皮疹和黏膜疹,但在埃可病毒6及柯萨奇病毒A7所致感染暴发性流行时则很少发疹。宿主因素(特别是年龄)也

很重要，婴幼儿更易发生皮肤黏膜损害，而肠病毒感染的其他症候如无菌性脑膜炎，则以较大儿童和成人发生较多。埃可病毒9感染突发流行期间，5岁以下受染儿童都有皮疹，但成人感染有皮疹的不到5%，有时还能见到这种情况：家中一位成人正以无菌性脑膜炎接受诊查，但无皮疹，而家中有一孩子，正从以斑丘疹性皮疹为特征的疾病中康复。

肠病毒性皮疹和黏膜疹，有突发性流行也有散发性。无症状感染很常见，往往是病毒所致显症性感染的来源。发病率幼儿最高，并常把病毒带回家里，使得家中位数人同时或先后受感染，潜伏期3～10日。

发病机制

肠病毒感染时的口咽黏膜和皮肤损害，是系统性病毒感染的表现。肠病毒感染并在消化道复制后，一般都会发生病毒血症，而使固有层和其皮下小血管内皮细胞继发感染。发病机制与麻疹、风疹和水痘的皮肤黏膜损害相似，而与急性疱疹性龈口炎（acute herpetic gingivostomatitis）、人乳头状瘤病毒感染（即疣）和急性出血性结膜炎等发病机制不同，它们是外来病毒在入侵处上皮细胞直接感染和复制造成的。

须经消化道复制和病毒血症过程，才能发生皮肤黏膜损害，可以说明何以须经3～10日潜伏期，而且常有前驱症候出现。病毒同时向很多靶器扩散，则可说明何以同时会有肠病毒感染的其他症候出现，如无菌性脑膜炎，心肌心包炎等。

临床表现

黏膜疹

大多数显症性肠病毒感染时，口咽黏膜都有一定程度受累。一般都表现为轻度咽炎和黏膜发红，但也可能以不同黏膜疹出现，如斑疹、丘疹、疱疹、淤点或溃疡，单独或与系统性肠病毒感染的其他症候偕发。常为暂时性，易被失察，但有时也能造成诊断困惑，如感染埃可病毒9的儿童，可能出现类似Koplik斑，并有麻疹样皮疹。还有两种黏膜疹即疱疹性咽峡炎和手足口病，另有不同特征，须另作讨论。

疱疹性咽峡炎

疱疹性咽峡炎（herpangina）是以突发性发热、咽喉痛、吞咽疼痛和咽后壁水疱性黏膜疹为特征，主要见于3～10岁儿童。起病急骤，潜伏期3～10日，发热在38～41℃间，伴有咽喉痛和吞咽疼痛。还可有食欲不振、恶心呕吐、腹痛等症状。幼儿热度更高，可致发热惊厥，较大儿童常诉头痛和肌痛。检查可见咽部发红，但扁桃体渗出甚少或无。典型损害是1～2 mm的散在性水疱和溃疡，外为1～5 mm潮红区带。损害不多，每个病人平均4～5个（范围1～20个）。最常见于扁桃体前柱，软腭后缘，悬雍垂，其次是扁桃体，咽后壁，后颊黏膜。开始为一小丘疹，发展为水疱，24小时内破为溃疡。溃疡浅表，有中度疼痛，以后一两天中，可能增大到直径3～4 mm。症状一般于3～4天内消失，但溃疡可能持续存在约1周。多数病例病情都很轻，消失后亦无并发症，但偶亦伴有皮疹、无菌性脑膜炎及系统性肠病毒感染时的其他严重症候。

疱疹性咽峡炎暴发性流行常在夏季，也有散发病例见到。多数流行都是A组柯萨奇病毒（A1～A6，A8，A10，A22）引起的，但其他肠病毒所致流行也能见到，如柯萨奇病毒B1和埃可病毒16，25。从散发病例中除已分离到这些病毒外，还有柯萨奇病毒A7，A9，A16，B2～B5；埃可病毒6，9，11，17；副埃可病毒1等。

急性淋巴小结性咽炎

急性淋巴小结性咽炎（acute lymphonodular pharyngitis）是疱疹性咽峡炎的变异型，已在感染柯萨奇病毒A10的儿童中见到。损害分布与典型疱疹性咽峡炎相同，只是损害不是向水疱和溃疡发展，而是保持丘疹性，并因淋巴细胞浸润形成2～3 mm灰白色小结，外有红色窄带环绕。其他方面都与疱疹性咽峡炎同。

手足口病

手足口病（hand-foot-mouth disease）即疱疹性口炎并有皮疹，是肠病毒所致轻型病变，特征是口腔和肢体有疱疹性损害。此症最常见于5岁以下儿童。经过3～6天潜伏期后，以低烧起病，热度38～39℃，并有纳差、不适，还常诉口痛。不出1～2日，口腔即有水疱性损害出现，最常见于前颊黏膜和舌，亦可见于唇黏膜，牙龈，硬腭等处。学龄前儿童除口腔损害外，大多还有疱疹性皮肤损害，以手、足背面和侧面以及手指和足趾等处最为常见，手掌和足底也不少见，

但成人受染时有以上症候的,只约10%。其次亦可见于臀部或肢体近端,生殖器罕见。损害直径3~7 mm,环以潮红窄带。数量不一,2~30个不等,为上皮下疱疹,是淋巴细胞、单核细胞和中性粒细胞的混合性炎症浸润,上覆表皮棘层松解,细胞变性。

手足口病的最常见病原是柯萨奇病毒A16和肠病毒71,其次是柯萨奇病毒A5,A9,A10;偶为柯萨奇病毒A4,A7,B2,B5。暴发性流行和散发病例主要都在夏季和初秋。此病亦可伴有其他更重症候,特别是肠病毒71所致时。

发疹病

肠病毒所致皮疹本身虽是良性,但有重要临床意义,原因至少有以下三方面:首先,它是提示肠病毒播散的直接证据,因而也是同时存在其他靶器(如心脏和CNS)受感染及其可能病原的提示线索。其次,它是社会上存在肠病毒感染的"冰山一角"。第三,它们可能与其他传染性发疹病混淆,其中有些后果较为严重,须作特殊控制处理,或有特异性抗感染疗法可用。如再考虑到利用天花进行的生物恐怖主义威胁时,对肠病毒皮疹的误诊问题就更加值得重视。因为只凭临床所见,肠病毒疹是难以作出鉴别诊断的,须作实验室检查。但是肠病毒疹与其他感染性皮疹的混淆问题,可以通过肠病毒疹与其类似的非肠病毒疹的比较来解决。

肠病毒感染时最常见的损害是红斑丘疹性皮疹,与发热及其他系统感染症候一起出现,虽说其他很多微生物感染时也常如此,但仍以肠病毒感染时更为常见。当然有些肠病毒(如埃可病毒9)这种综合征发生最多,但几乎所有肠病毒都是如此,至少有时如此。皮疹先见于面部,很快波及颈、躯干和四肢。为1~3 mm的红斑和丘疹,散在(风疹样)或融合(麻疹样),一般持续2~5日,不痒,也不脱屑。肠病毒疹时,颈后、枕下和耳后淋巴结一般不致明显肿大,但例外情况也不少。很多因柯萨奇病毒A9所致皮疹的孩子,就有风疹那样的颈后和枕下淋巴结病。

肠病毒疹有时是淤点性,偶为紫癜性。这种情况虽以埃可病毒9和柯萨奇病毒A9感染时最多,但其他很多血清型肠病毒感染时偶亦可见。

疱疹最常见于手足口病时(见前文),但还有一些肠病毒如埃可病毒11,柯萨奇病毒A9,肠病毒71等,也可出现皮肤疱疹而不伴有黏膜疹。损害与水痘－带状疱疹和单纯疱疹病毒时损害相似。但与水痘不同,肠病毒所致疱疹一般为外周性分布,损害数较少,无痂愈合。与手足口病无关的肠病毒疱疹性损害,可能误作昆虫叮咬或毒葛(poison ivy)中毒。埃可病毒11和几种柯萨奇病毒血清型的皮肤损害,可能类似丘疹性荨麻疹(papular urticaria),后者一般是昆虫叮螫所致。

肠病毒疹一般都伴有发热,起病1~2日内即可出疹。但有些病例要到热退后才会出疹,这与**婴儿玫瑰疹**(roseola infantum)(即幼儿急疹〈exanthem subitum〉)相似,后者是6~24月龄婴儿的良性散发性病变,现知是人疱疹病毒6型所致。这些玫瑰样肠病毒感染又被称为**波士顿疹**(Boston exanthem),是埃可病毒16所致,1951年美国波士顿流行期间最初报道。特征为发热(38℃~39℃)持续2~4日后退烧,以后在面和上胸部出现橙红色斑丘疹性皮疹,约经1~5日消失,无后遗症。家中常有多人先后受累。此病在儿童中甚轻,成人较重,常有高热、无菌性脑膜炎而无皮疹。除埃可病毒16外,还有很多型号肠病毒偶亦出现玫瑰样疹病。

鉴别诊断

疱疹性咽峡炎易与细菌性咽炎或扁桃体炎混淆,或误作其他病毒所致咽炎。其他要考虑的还有手足口病,原发性单纯疱疹病毒感染(特别是疱疹性咽扁桃体炎),腭带状疱疹等。

手足口病的疱疹性损害与单纯疱疹及水痘-带状疱疹病毒所致损害相似。原发性疱疹性龈口炎时,中毒症状较重,颈淋巴结肿大,龈炎也更突出。皮肤损害常为口周性,但偶亦见于手指(手指曾放进口内)。复发性单纯疱疹(唇疱疹)常见于唇红缘或其周邻皮肤,很少伴有手、足损害,常有前驱性神经症候,并常有复发史。水痘的皮肤损害一般更广泛,中心性分布,手掌和足底不致累及。水痘的口内损害轻得多,加之是在冬、春季流行,故有助于手足口病的鉴别。但像单纯疱疹和水痘－带状疱疹病毒的疱疹性损害一样,肠病毒疱疹一般更为浅表,演变也比天花和痘苗病毒(vaccinia viruses)所致损害快。阿弗他口炎(口疮)(aphthous stomatits)与手足口病的不同是不发热,也没有其他系统病症候,无皮肤损害,常有复发史。

肠病毒所致斑丘疹性损害,与麻疹、风疹的鉴别要点是前者发生在夏季,一般无颈后、枕下及耳后淋巴结病,潜伏期也相对为短。无明显鼻卡他症状和结肠炎,也有助于典型肠病毒疹与麻疹的鉴别。此外,

如有充分证实的免疫接种史，则麻疹和风疹的可能性也大为减低。

肠病毒疹如为斑丘疹性，可能误作药疹；如为淤点性，可能误作细菌或立克次体性皮疹。肠病毒发疹如为淤点或紫癜性，单由临床所见是不能与脑膜炎菌血症鉴别的；如发疹外还伴有无菌性脑膜炎（埃可病毒9及柯萨奇病毒A9即常如此），临床亦难与脑膜炎球菌性脑膜炎鉴别。故须作实验室检查，即使已证实有肠病毒的暴发性流行，因为肠病毒和脑膜炎球菌感染是可同时发生的。

治疗和预后

肠病毒性皮疹和黏膜疹一般是良性自限性疾病，只需对头痛、咽痛等对症治疗。但肠病毒71所致疱疹性咽岬炎和手足口病的严重神经症候，以及新生儿肠病毒感染的严重后果，如有可能应积极考虑抗病毒治疗。如病情类似脑膜炎球菌血症或脑膜炎球菌性脑膜炎，则在通过适当培养和抗原测试排除细菌感染前，应给予抗菌化疗。

肠病毒所致呼吸道病

很多肠病毒感染伴有轻度上呼吸道病，儿童和成人皆如此，特别是柯萨奇病毒A21，A24，B1～5；埃可病毒9，11；以及埃可病毒2，4，8，20，25等。很多肠病毒（最突出的如柯萨奇病毒A21）都能引起类似感冒样的症候，只是发热率更高。但与大多数其他肠病毒不同，柯萨奇病毒A21主要是从上呼吸道排放，而不是从粪便。在婴幼儿中，肠病毒还与下呼吸道有关，但成人很少如此。相关疾病如气管炎，支气管炎，哮吼，细支气管炎，肺炎等。常见相关血清型是柯萨奇病毒A7，A9，A16，B1～5；埃可病毒4，8，9，11，12，14，19，20，21，25，30；肠病毒68等。此外，呼吸道症状还常伴有一般性热病（“夏季流感”），多数肠病毒皆可为其病原。监测资料证明：病毒性呼吸道病中，肠病毒所致者约占2%～10%；显症性肠病毒感染中，有呼吸道症状的约为1%～15%。肠病毒所致呼吸道病，与更易被考虑为呼吸道病原的病毒如鼻病毒，流感病毒，副流感病毒，呼吸道合胞病毒，腺病毒等所致类似病变，临床上并无不同，不过这些病毒感染一般都在冬季，而肠病毒感染主要发生在夏季和初秋。病毒性呼吸道感染的讨论，另见本书第357章，第373章。

急性出血性结膜炎

急性出血性结膜炎（AHC）是眼的急性高度传染性和自限性疾病，特征为突发疼痛，畏光，结膜发炎，眼睑肿胀，结膜下明显出血。自1969年初见以来，世界各地都有AHC暴发性流行。最初曾被戏称为“阿波罗11号病”（Apollo 11 disease），因为它在加纳出现时，刚好赶上阿波罗11号登月盛举。

病原学

1969年本病在加纳初次大流行时分离到的新肠病毒——肠病毒70，是过去25年中在世界各地大肆流行的千百万病例的病原。而在很多较小范围的流行中累及成千上万病例的病原，则是柯萨奇病毒A24的一个变种，它的出现与肠病毒几乎同时。有些流行二者都被涉及。但柯萨奇病毒A24引起的流行性结膜炎病例比肠病毒70少，发生结膜下出血的也不像那样多。核酸杂交和血清学研究证明该二病毒在遗传和抗原性上无关。

肠病毒70是最不寻常的肠病毒。除了天然发生外，还对温度敏感，就在进入处致病，不由粪-口途径传播，宿主范围特别广。一系列流行株的寡核苷酸作图（oligonucleotide mapping）提示它们都是从一个虚拟始祖株演化来的，1967年以前是不存在的。血清学研究也能印证这种观点：肠病毒70只是近来才作为人类病原体出现，而针对肠病毒70的中和抗体在1969年前收集到的人类血清中一般都未发现，哪怕是老人血清。但日本和西欧收集到的1969年前动物血清中，却能检出肠病毒70中和抗体，说明在人类AHC初次流行前，肠病毒70（或与其他极为相似的病毒）已在动物中流行过。以上情况提示肠病毒70可能是兽源性微小RNA病毒（zoonotic picornavirus），也许是通过与3型脊髓灰质炎病毒重组而把宿主范围扩大到人类的。

流行病学

很多肠病毒感染都有轻度结膜炎症候，特别是在儿童中，但以结膜炎为肠病毒感染主要表现的，还从未有过，1969年才初见于加纳的AHC暴发性流行，几乎同时在印尼也有此症流行。以后2年中，几呈全

球性大流行态势,非洲,东南亚,远东,印度和日本等很多地区都有过大流行,受累人数以千万计。欧洲也有较小的流行。以后一些年里,这些地区还有 AHC 的分散流行,同一地区内还有复发性流行,提示 AHC 的免疫性可能时间很短。

AHC 是高度传染病。与大多数肠病毒感染都不同,它是通过被病毒污染的手指或污物直接向结膜接种的(即眼→手指或污物→眼的传播方式)。肠病毒 70 和柯萨奇病毒 A24 变种都是天然发生的对温度敏感的病毒,33~35℃时复制最佳,这正是结膜温度。消化道中复制甚微或无。结膜和眼渗出物中,病毒含量丰厚,感染早期即能很快分离到。流行期间,所有年龄都能受累,但发生临床病变的以 10 岁以下儿童最多,还有很多是轻微和隐性感染。穷人感染率明显高于中、上阶层。学龄儿童最易把感染传给家人,由此造成的二次感染率常达 50% 以上。

发病机制

与其他肠病毒感染不同,AHC 是污染手指或污物(如眼科器材,共用手巾等)的病毒直接向结膜接种所致。病毒就在进入处复制并引起疾病,无需到达消化道通过病毒血症把病毒传播到眼组织。这可以解释本病潜伏期何以非同寻常地短,一般不到 24 小时(范围 12~72 小时)即可发病。

AHC 的主要并发症是脊髓灰质炎样松弛性瘫痪,见于极少数由肠病毒 70 所致 AHC 病人,而由柯萨奇病毒 A24 所致 AHC 病例,似无此并发症发生。这种与 AHC 相关的麻痹病发生机制,现仍未详,但估计是对运动神经元的感染和破坏,而非肠病毒 70 通过病毒血症进入 CNS。

临床表现

AHC 始于突发性眼痛和异物感,流泪,畏光,视力模糊,球结膜炎等。病情迅速加重,出现睑结膜炎,结膜水肿,眼睑亦肿胀,球结膜下出血,浆液或浆液黏液性眼分泌物中,有大量多形核白细胞。结膜下出血是本病特征,从稀疏淤点到几乎波及整个球结膜的融合性出血。一般在起病后 24 小时内出现,肠病毒 70 所致 AHC 中,70%~90% 病例有之,而由柯萨奇病毒 A24 所致 AHC 中要少得多。AHC 常由一侧开始,但很快即可波及对侧。起病后 24~36 小时内症候即发展到高峰,此时多数病人睑结膜都已有滤泡和乳头肥大,耳前淋巴结病,点状上皮性角膜炎(punctate epithelial keratitis)及角膜细微糜烂,后者常须荧光素染色后裂隙灯检查才能见到。一般于第 2 或 3 日开始临床好转,通常在 7~10 日内都能完全恢复,不留后患。少数病人有系统性症状如头痛、低烧、周身违和等。

脊髓灰质炎样运动性麻痹,是肠病毒 70 所致 AHC 的罕见并发症,但不见于柯萨奇病毒 A24 所致 AHC。主要发生在成年男子。一般要到 AHC 后 2~5 周(范围 5~60 日以上)出现,故其与结膜炎的关系常被医生甚至患者本人忽略。(神经)根性疼痛和感觉异常外,常伴有头痛,发热,违和,1~3 日后,即继以急性非对称性反射缺失性轻瘫或 1 个(或 1 个以上)肢体麻痹。近端肢体受累常重于远端肌肉,下肢受累比上肢重。延髓受累表现如 1 支以上脑神经麻痹,约见于 1/3 以上病例。CSF 特征为单核细胞增多,蛋白浓度增高。约 25% 患者发生永久性麻痹和肌萎缩。迄今已报道这类病例 200 以上,由于 AHC 与麻痹间隔甚久,因此报告数字几乎可以肯定是不足的。虽然如此,考虑到自 1969 年以来 AHC 病例已逾千万,因此神经性并发症发生率也许 10 000 例 AHC 中还不到 1 例。

鉴别诊断

大流行期间,AHC 不致与其他眼部感染混淆。但小量突发和散发病例可能误作腺病毒感染,如急性滤泡性结膜炎或更严重的流行性角膜结膜炎。有些非感染性因素也能引起结膜炎症候。

治疗和预后

AHC 几皆能自行消失,不留后患,故只需对症治疗。局部应用抗组胺或减充血性点眼剂及冷敷等,以减轻不适。皮质类固醇则须禁忌,很多外用眼制剂中皆含此成分,须加注意。防止 AHC 散播,须注意洗手,不用污染浴巾、毛巾,所有眼用器材皆须严加消毒。以上各条都应列为眼科常规。

丙球缺失血症病人的慢性脑膜脑炎

肠病毒(主要是埃可病毒)能引起一种慢性脑膜脑炎综合征,患者有遗传或获得性 B 淋巴细胞功能

缺陷,多数患儿都有 X 连锁丙种球蛋白缺失血症(X-linked agammaglobulinemia)。CNS 中病毒很多,淋巴细胞增多,蛋白含量增高,但脑膜炎的临床症候在这些病人中一般甚少或无。除 CSF 外,还从很多部位包括心肌和横纹肌中发现肠病毒,但发病机制仍待澄清。有些病人在以免疫血清球蛋白(含病原病毒的高效价中和抗体)治疗后病情改善。受惠于普拉康纳利(Pleconaril)长期治疗的病例,也有个案报道。

诊断

根据临床和流行病学资料,可以想到肠病毒所致疾病,但与肠病毒感染有关的临床症候,可能为其病原的肠病毒也很复杂,单由这些临床资料是无法作出特异性病原诊断的。从病变部位分离到病毒,是诊断肠病毒的"金标准",如无菌性脑膜炎病人的 CSF,脑炎病人的脑活检取样,心肌心包炎病人的心肌组织和心包液,手足口病时的疱疹,急性出血性结膜炎时的眼拭子或泪液等。从鼻咽部或粪便分离肠病毒,诊断意义较差,因为这样分离到的病毒可能是间发性无症状肠病毒感染,也可能是此前肠病毒感染的长期病毒排放,而与当前病变并无病原学联系。

利用反转录和聚合酶链反应扩增(RT-PCR)法,检测和鉴定肠病毒 RNA 技术的推出和商品化,已有可能在不到 1 天时间内,准确诊断肠病毒感染,敏感性远高于病毒分离,特异性 100%。

利用作用于 5′-NTR 高保守区的通用引物(universal primers),几能检出所有血清型肠病毒,已使肠病毒感染的实验室诊断面目一新。用于 CSF,可以加速肠病毒无菌性脑膜炎的诊断,从而使住院时间和费用大为压缩,无需应用抗生素。加用针对肠病毒基因组 VP1 编码区型特异性序列的引物,则能检出和鉴定肠病毒具体血清型(如肠病毒 71 型),鉴别脊灰病毒(野生型和疫苗株)与非脊灰肠病毒。这对接种过减毒活脊灰疫苗的幼儿肠病毒感染,诊断就很重要,因为这些孩子免疫后还会在若干周内排出疫苗病毒。此外,这些检查在监测脊灰消除进展上,也有重要意义。血清学检查诊断肠病毒感染则作用极为有限,因为血清型类别繁多,又无共同抗原。

治疗和预防

目前对肠病毒感染尚无特异性抗病毒化疗和化学预防方法。治疗只限于对症疗法和严重时的支持疗法。皮质类固醇对感染柯萨奇病毒的小鼠有不利影响,故肠病毒急性感染期间不可应用。剧烈运动和肌肉注射都可能在肠病毒的病毒血症期间,引起受累肌肉麻痹,因此显症性肠病毒感染急性期(估计为病毒血症期)也须避免。静脉注射免疫球蛋白(IVIG),因含很多肠病毒的高效价中和抗体,对某些丙球缺失血症病人的慢性肠病毒性脑膜脑炎似有功效。IVIG 对其他 B 淋巴细胞功能严重缺陷病人的肠病毒感染也有作用。广泛性新生儿肠病毒感染患儿不可能由胎盘从母体得到作用于病原病毒的抗体,因此对它们 IVIG 似亦在理,以制止病毒血症,限制受染组织中的病毒复制。B 淋巴细胞功能严重缺陷的病人,包括骨髓移植受体等,也应考虑预防性 IVIG。已有几种很被看好的肠病毒复制抑制剂正在临床评估中。它们是壳结合剂或 WIN 化合物,在肠病毒壳中受体结合峡谷底部疏水袋内结合,从而阻断受体附着及病毒进入和脱壳,抑制肠病毒复制。普拉康纳利就是这类药物中的一种,为广谱抗肠病毒药,作用强烈,生物利用率高,安全性亦极佳。临床试验已证明对儿童和成人肠病毒性脑膜炎以及成人肠病毒和鼻病毒所致呼吸道感染都有效。个案报道对严重肠病毒病的同情性用药也提示有效,对新生儿严重肠病毒感染的多中心协作、安慰剂对照试验,现正进行中。如最后证实有效,则普拉康纳利及其他类似药物将是很多严重肠病毒的治疗良药。遗憾的是肠病毒 71 对普拉康纳利耐药。

减毒和灭活脊灰病毒疫苗在预防麻痹性脊髓灰质炎上已取得巨大成功。虽然对非脊灰类肠病毒也能生产灭活疫苗,但由于抗原性不同的血清型品种繁多,而非脊灰性肠病毒感染又多为良性经过,因此疫苗开发难以启动。但是特定肠病毒血清型(如肠病毒 71)的出现,已成为神经性病变和死亡的重要病原,为这些病毒开发类似脊灰那样的灭活疫苗,可能也是必要的。

接触前应用免疫血清球蛋白,可使发生麻痹性脊髓灰质炎的风险减低。由于免疫血清球蛋白中,还有很多非脊灰性肠病毒的中和抗体,因此可能还能预防很多非脊灰性肠病毒。此法处置,已证明能有效预防接触前和接触后甲型肝炎,对接受补偿疗法的丙球缺失血症病人,似也能使严重肠病毒感染的发生减少。但由于肠病毒感染大多都是良性过程,接触又很难为人察觉(大多是与无症状感染者的接触引起的),而外源性免疫血清球蛋白的半衰期又较短,使得这种预

防方法在多数情形下都难以实施。但婴儿室中严重肠病毒的暴发性流行例外。此时对室中所有婴儿广施IVIG,可使未从胎盘获得中和抗体而当时尚未受感染的婴儿,免致感染。

推荐阅读

Abzug MJ, Cloud G, Bradley J, et al. National Institute of Allergy anf Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group: Double-blind placebo-controlled trial of pleconaril in infants with enterovirus meningitis. Pediatr Infect Dis J, 2003, 22: 335 - 341.

美国变应和传染病研究所抗病毒药协作研究组的双盲安慰剂对照试验,证明普拉康纳利治疗婴儿肠病毒性脑膜炎可能有效,但药物的可能积累作用亦堪忧虑。

Bergelson JM, Cunningham JA, Droguett G, et al. Isolation of a common receptor for coxsackie B viruses and adenoviruses 2 and 5. Science, 1997, 275: 1320 - 1323.

报道从B组柯萨奇病毒和腺病毒2,5型分离到的共同受体特性。

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreaks of aseptic meningitis assocated with echoviruses 9 and 30 and preliminary surveillance reports on enterovirus activity——United States, 2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2003, 52: 761 - 764.

与肠病毒有关的无菌性脑膜炎突发流行和肠病毒活动初步监测报告,指出肠病毒9和30型鉴别诊断中要着重考虑的型号。

Ho M. Enterovirus 71: The virus, its infections and outbreaks, J Microbiol Immunol Infect, 2000, 33: 205 - 216.

肠病毒71及其感染和突发性流行的综述,包括病毒性质,演化,流行病学及临床表现等。

Modlin JF. Coxsackieviruses, echovirus, and newer enteroviruses. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principle and practice of Infectious Diseases. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000, pp 1904 - 1919.

专著:《传染病原理和临床》第5版中,有关柯萨奇病毒,埃可病毒,新肠病毒等的论述,包括非脊灰性肠病毒感染的流行病学及临床表现等,广征博引,参考文献极多。

Pallansch MA, Roos RR. Enteroviroses: polioviruses, coxsackieviruses, echoviruses and newer enteroviruses. In Knipe DM, Howley PM (eds). Fields Virology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp 723 - 775.

有关当前肠病毒新认识的权威性评述,包括病毒结构、分子生物学、发病机制、流行病学、临床特征等方面。

Rotbart HA. Enteroviruses. In Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG (eds). Clinical Virology. 2nd ed. Washington DC: ASM, Press, 2002, pp 971 - 994.

专著:《临床病毒学》中有关肠病毒感染的权威性评述,作者是本领域知名专家,肠病毒PCR诊断技术带头人。

Savoia MC, Oxman MN. Myocarditis and pericarditis. 见 Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000, pp 925 - 941.

专著:《传染病的原理和临床》第5版中有关心肌炎和心包炎的论述,包括病原学、发病机制、临床表现及诊断等。

Vuorinen T, Vainionpaa R, Hlyypia T. Five years experience of reverse-transcriptase polymerase chain reaction in daily diagnosis of enterovirus and rhinovirus infections. Clin Infect Dis, 2003, 37: 452 - 455.

作者等运用RT-PCR于肠病毒和鼻病毒感染的日常诊断,5年经验证明它比病毒分离快而敏感性高,故推荐为肠病毒感染的主要诊断方法。

(王贤才 译;王小磊,莫凌菲 校)

第 374 章

病毒性胃肠炎

Albert Z. Kapikian

定义

病毒性胃肠炎(viral gastroenteritis)(即急性感染性非细菌性胃肠炎,冬季呕吐病,散发性婴儿胃肠炎)是常见急性传染病,各年龄段都能发生,表现为呕吐和(或)水泻,可能伴有发热,恶心,纳差和周身不适。病情轻重不一,从病程短暂的轻度自限性疾病到危及生命的脱水,婴幼儿尤甚。

此病在发达国家中的重要性,可由《克利夫兰市家庭研究》看出,感染性胃肠炎(估计非细菌性)是居第二位的最常见疾病,在近 10 年约25 000例次中占 16%,平均每年每人发病 1.5 次,这个发生率与约 20 年后完成的两份家庭研究报告的数字极为相似。在发展中国家,腹泻类疾病的影响更是令人震惊,在非洲、亚洲(不包括中国)和拉丁美洲,5 岁以下儿童中,估计每年腹泻类疾病发生约以 10 亿计,与腹泻有关的死亡率约 330 万,发生率是每个儿童每年2.6次。近据世卫组织(WHO)各成员国 2001 年总计数字,死于腹泻病的总人数约为 200 万。这个数字虽表明死亡率已在下降,但腹泻病在所有致死疾病或情况中仍居第 7 位,伤残调整生命年(disability-adjusted life years;DALY)损失是排第 5 位的主要病因,而 1 DALY等于损失 1 个健康生命年(排位居围生期情况,下呼吸道感染,HIV/AIDS,单相抑郁症〈unipolar depressive disorders〉之后)。

上世纪在细菌学和寄生虫学方面虽已取得重大发现,但在急性腹泻的病因上,多年来进展不大。上世纪 40 和 50 年代,曾以急性腹泻病人的无菌大便滤液对志愿者诱导腹泻,但对怀疑的病毒性病原体未能作出鉴定。1972 年,Kapikian 及其同事以免疫电子显微镜法(IEM),发现了第一种病毒样颗粒,可能是急性胃肠炎的重要病原体,它是从俄亥俄州诺瓦克市暴发性流行的胃肠炎病例粪便悬液中检出的,1973 年 Bishop 及其同事以电子显微镜(EM)从因急性胃肠炎住院的婴幼儿十二指肠活检样本中,检出轮状病毒(rotavirus)颗粒。轮状病毒成为世界各地婴幼儿严重腹泻的主要已知病原。

病原学

诺瓦克病毒组

27 nm 诺瓦克病毒(Norwalk virus)是一组很难培养的无包膜 27 ~40 nm 颗粒的原型株,一般以最先发现该物的胃肠炎暴发性流行的地区命名,有以下一些共同特征:(1)它们是从胃肠炎病人粪便中检出的;(2)电镜下无明显形态学特征;(3)不在细胞培养中生长;(4)有正义单链 RNA 基因组;(5)在氯化铯中浮力密度(buoyant density)1.33 ~1.41 g/cm^3;(6)有一个与病毒体相关的主要蛋白,分子量约 60 000 D。

IEM 检查,诺瓦克病毒组至少有 4 个血清型:诺瓦克,夏威夷,斯诺山,汤顿等病毒,但尚未建立统一的血清分型系统,有关病毒包括蒙哥马利县(Montgomery County, MC),南安普顿(Southampton),洛斯得尔(Lorsdale),沙漠盾(Desert Shield),多伦多(前为小呼肠病毒〈minireovirus〉),阿托洛克(Otofuke),及其他小圆结构病毒。虽然没有"典型"杯状病毒(caliciviruses)那样杯状表面凹陷(拉丁语 *Calix* 即"杯"),但诺瓦克病毒组仍被定名为"诺瓦克类"杯状病毒,现在单列一属,即杯状病毒科中的诺沃克类病毒(noroviruse)。过去还有其他婴幼儿胃肠炎或与老人暴发性流行有关的不能培养的人类肠道病毒,被认为是"典型"杯状病毒形态,这些典型杯状病毒(定名

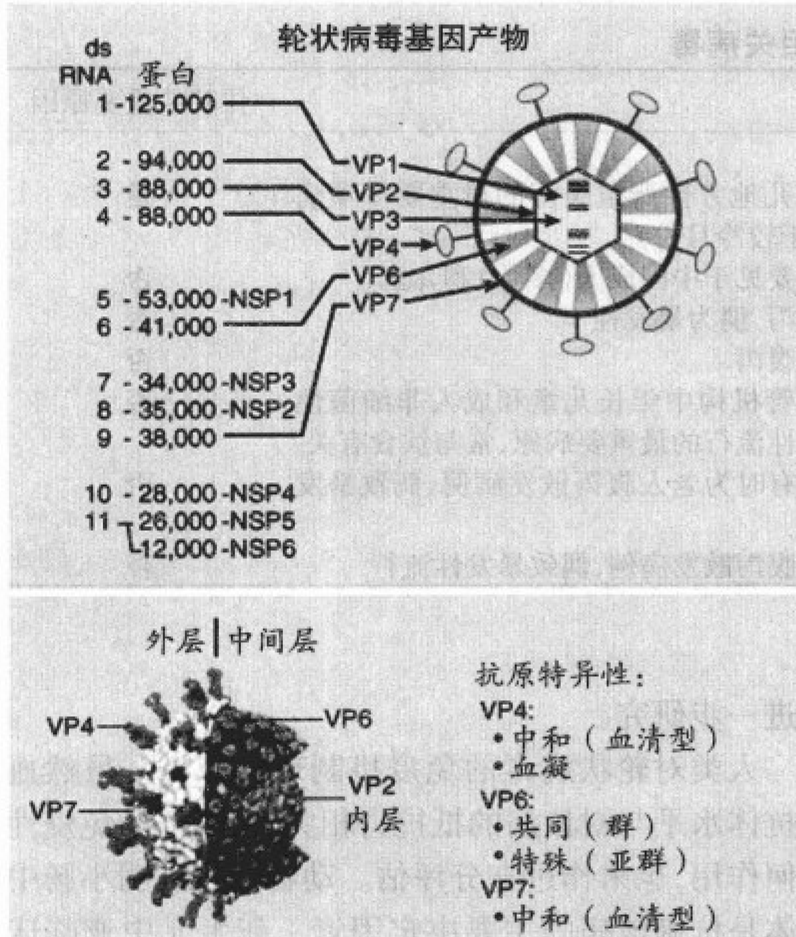


图374-1 上:轮状病毒颗粒示意图。下:完整颗粒(左)外层三维结构,右为外层和中间层小三角区都已去除后内层暴露的颗粒。(下,B. V. V. Prasad 惠赠。仿 Kapikian AZ, Hoshino Chanock RM. Rotaviruses. In Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, et al〈eds〉. Field's virology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; 引自 Kapikian AZ. Overview of viral gastroenteritis. In Chiba S, Estes MK, Nakata S, Calisher CH〈eds〉. Viral gastroenteritis. Arch Virol 1996;12〈suppl〉:7-19.)

为"札幌类"〈Sapporo-like〉杯状病毒),现在也被单立一属,即杯状病毒科中的札幌病毒(sapovirus),主要与小儿胃肠炎有关,但在须注院治疗的严重腹泻中作用似较小(表374-1)。

轮状病毒

轮状病毒(rotaviruses)是世界大多数地区婴幼儿严重腹泻的主要已知病原体,一般都是散发性或地方性婴儿胃肠炎,它与诺瓦克类病毒相关的流行性病毒性胃肠炎,有以下不同:(1)一般不会以急剧的暴发性流行形式出现;(2)一直是婴幼儿严重腹泻的最重要病原;(3)一般不对成人致病;(4)指示病例(index case)的家庭接触者中发病率低,但接触者中发生临床感染的并不少。与诺瓦克病毒感染时不同,发达和发展中国家都有约90%婴幼儿3岁前都已有过轮状病毒感染(由抗体检出率测得)。

轮状病毒在婴儿严重胃肠炎中的重要性,可从发达和发展中国家大量横断面研究(cross-sectional studies)最能说明问题。在发达国家,婴幼儿须住院治疗的急性腹泻类疾病中,约35%~52%与轮状病毒有关。估计美国5岁以下婴幼儿中,每年由轮状病毒引起的腹泻病约270万例次,就诊41万人次,急症16万人次,住院5万人次,死亡20人。其他肠道病病原体的作用是一直较低的。发展中国家也有类似情况,2岁以下幼儿的严重胃肠炎,轮状病毒也是最常检出的病原体,但在这些地区,细菌性病原体的重要性也不容忽视。估计5岁以下婴幼儿,每年死于轮状病毒所致腹泻的约达592 000人(主要都在发展中国家),也就是每天死亡约1600人。纵向研究(longitudinal studies)表明:发展中国家社区中婴幼儿如对所有腹泻类疾病进行监测,则轮状病毒腹泻的发生率低于其他病原体,但发生脱水的,轮状病毒腹泻比其他病原体所致腹泻时多。

在温带地区,轮状病毒胃肠炎有明显季节性,发生在较冷季节,高峰在冬季。热带地区全年都能发生,高峰不很突出。最常发生轮状病毒腹泻的,是6~24月龄儿童,其次是6月龄以下婴儿,但也有些研究以此年龄段发病率最高。新生儿发生轮状病毒感染的,临床发病数较少,何以如此,现仍未详,估计母亲抗体的保护作用可能是最重要的。成人发生轮状病毒性胃肠炎的不多,但亚临床性感染还是常见的。

轮状病毒可能是由粪-口途径传播的,但呼吸道传播也有可能,因为生后2年内,无论卫生状况如何,很快就有血清抗体检出。院内也常发生轮状病毒感染。轮状病毒病的潜伏期约2~4日。A组人类轮状病毒血清型已发现10种,临床重要的似一直是编号1~4血清型,但早先也有报道为G5,G8,G9,G10的。B组轮状病毒在中国是很多地区成人胃肠炎暴发性流行的病原。此外,在不同国家里,还有C组轮状病毒所致胃肠炎发现,但人数较少。除B组轮状病毒在中国外,在世界其他地区,非A组轮状病毒意义目前似还较小。

旅游者腹泻中,虽已发现轮状病毒感染,但目前还不认为是此病的重要病原。

轮状病毒及其他病原体在须住院治疗的婴幼儿严重腹泻中的作用,见图374-2。与急性胃肠炎有关的各种病毒流行病学特征和重要性归纳如表374-1。

表 374-1

人类急性胃肠炎相关病毒

病毒	大小(nm)	流行病学	住院的重要原因
轮状病毒			
A 组	70	世界各地婴幼儿地方性严重腹泻的最重要单项病原(温带见于较冷月份)	是
B 组	70	暴发性腹泻主要见于中国成人(多数)和儿童	否
C 组	70	儿童散发性腹泻,偶为暴发性	否
肠道腺病毒	70~80	婴幼儿地方性腹泻	否
诺病毒(杯状病毒诺瓦克类病毒组)	27~32	家庭、社区、托管机构中年长儿童和成人非细菌性胃肠炎暴发性流行的最重要病原,常与饮食有关	否
札幌病毒("札幌样"杯状病毒)	28~40	主要为婴幼儿有时为老人腹泻散发病例,偶致暴发性流行	否
星状病毒	28	婴幼儿和老人腹泻散发病例,偶致暴发性流行	否

仿 Kapikian AZ. Viral gastroenteritis. JAMA, 1993, 269:627-630.

病理和发病机制

诺瓦克类病毒

诺瓦克(即夏威夷)病毒感染后的组织病理学损害表现为空肠上段的可逆性受累。空肠黏膜仍完好,但绒毛明显变宽、变钝,微绒毛缩短,并有单核细胞浸润,胞质空泡形成。功能性改变如对脂肪、D-木糖(D-xylose)和乳糖暂时性吸收不良,小肠刷缘酶(brush border enzymes)即碱性磷酸酶和海藻糖酶(trehalase)水平明显减低。空肠中腺苷酸环化酶(adenylate cyclase)活力不增高。恶心呕吐症状,可能是病毒所致胃排空迟缓所致。

诺瓦克类病毒的免疫性质还很令人困惑,因为约50%成人对天然和实验病变易感。虽然已从约30%成人发现免疫性,但它似与血清及局部空肠抗体水平为反相关性。近来对诺瓦克病毒的志愿者研究发现先天遗传性抵抗力似为抵御诺瓦克病毒感染的重要因素。

轮状病毒

主要组织病理学损害是小肠近端的可逆性受累。黏膜仍完整,但绒毛缩短,固有层单核细胞浸润,内质网池充胀,线粒体肿胀,微绒毛稀少而不规律。功能性改变如 D-木糖吸收障碍,双糖酶(即麦芽糖酶、蔗糖酶和乳糖酶)活力减低。小鼠模型研究证明是由非结构蛋白 NSP4 和基因 10 编码的肠毒素活力,通过对钙调节的作用引起腹泻的。人类是否也如此,尚待进一步研究。

人类对轮状病毒的免疫机制现仍未详。虽然血清抗体水平与对该病的抵抗力相关,但局部肠免疫性有何作用,也未作过充分评估。动物研究证明小肠中抗体是抗御该病的主要决定因素。新生儿中亚临床感染很多,已被充分证实,可能与母亲抗体被动获得、宿主因素及天然减毒轮状病毒能在新生儿室持续存在等情况有关。

临床表现

诺瓦克类病毒

诺瓦克类病毒所致病变的临床表现是恶心,呕吐,腹泻,食欲不振,腹部不适等,可以不同组合出现。还可伴有肌痛,低烧,头痛,发冷等。儿童呕吐比腹泻

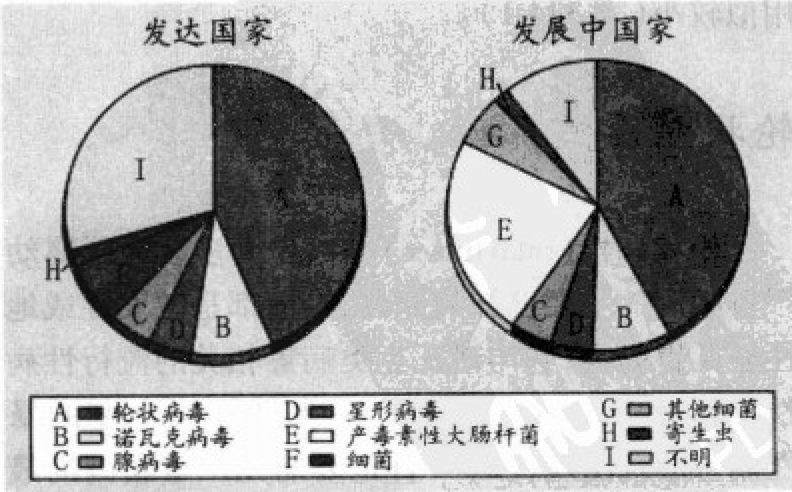


图 374-2 发达国家和发展中国家因严重腹泻而需住院的婴幼儿病原学统计。(仿 Kapikian AZ. Viral gastroenteritis. JAMA, 1993, 269:627-630.)

多,成人情况则与此相反。起病突然,呕吐或腹泻突出,或二者兼有。病情一般不重,据志愿者激发试验,一般持续约24～48小时。28例自然发生的诺瓦克病毒暴发性流行中,26例的平均(或中位数)病程是12～60小时。但在中年病人中,也有较重胃肠炎见到,年迈体衰者可致死亡。大便为典型水样稀便,一般无血液、黏液及白细胞。T、B及裸细胞(null cell)等亚群可能暂时减少。诺瓦克病毒在人类免疫缺陷病毒(HIV)阳性患者胃肠炎中的病原学作用,与非HIV感染的对照者相似。

轮状病毒

轮状病毒在婴幼儿中引起的反应不一,从亚临床感染和轻度腹泻到严重甚至偶为致死性脱水。临床表现如呕吐,腹泻,腹部不适,发热等,可以不同组合出现。发热和呕吐常在腹泻出现之前。伴随的临床症候如脱水、激惹、咽或鼓膜潮红等。住院病人平均病程4日(范围2～14日)。大便为典型稀水便,很少有血和白细胞。

在发展中国家,轮状病毒能引起严重甚至致死性脱水,在发达国家也有死于此病的切实记载。如加拿大统计,在约5年时间内,共有21名3～30月龄(平均11月龄)患儿死于轮状病毒性胃肠炎。20例到院时即已死亡或濒死,另1例是在院内感染的。除了后面这例和另1例外,其余在轮状病毒感染前都被认为是健康的。死亡发生在症状出现后1～3日内。3例死于呕吐物吸入,另2例死亡与惊厥发作有关。

对原发性免疫缺陷病患者,轮状病毒还能引起慢性腹泻症状,患者粪便中长期排放病毒,并有抗原血症(antigenemia)存在。因骨髓移植而作免疫抑制的人,感染轮状病毒或其他病毒和细菌性肠道病原体,可能特别严重,如有一项研究报道,78例这样的病人(全组平均年龄20.5岁)中,8例大便中排放轮状病毒,5例死亡。院内感染轮状病毒,可使接受肾移植的成年病人发生严重腹泻;一位接受骨髓移植的8岁儿童,发生与轮状病毒有关的严重腹泻。在重症联合免疫缺陷(severe combined immunodeficiency)儿童中,轮状病毒感染也能持续存在,并甚严重。轮状病毒还与新生儿中坏死性小肠结肠炎和出血性胃肠炎有关。疗养院所中老人,有轮状病毒性胃肠炎的暴发性流行。但轮状病毒在HIV阳性成人急性腹泻中,似无重要病原学作用。研究轮状病毒对肠套叠的作用,结果不一,尚须由流行病学对照研究印证。

诊断

诺瓦克类病毒

诺瓦克类病毒感染的特异诊断,不能由临床观察作出,须赖实验室检查,从粪便检出病毒,或对病毒特异抗原的血清学反应。检查包括IEM(用于全组)和酶联免疫吸附法(ELISA)。分子生物学的进步,主要如对诺瓦克和相关病毒的克隆与测序,病毒壳在杆状病毒(baculovirus)的表达(这也是重组病毒颗粒的快捷来源)等,诊断技术层出不穷,如以PCR为基础的和ELISA都已用于科研。作IEM时,须注意诺瓦克病毒排出是起病时或其后不久最高,起病72小时后最低。但PCR时,由志愿者测得的病毒排放高峰是在激发后25～72小时,病毒检出时间至少7日。诺沃克病毒感染时粪便中无白细胞的特点,可能有助于与志贺菌及沙门菌性肠炎的鉴别。

虽然对具体病人来说,不能就诺瓦克病毒感染作出特异性临床诊断,但在此病暴发性流行期间,如符合以下某些特点,是可以考虑诺瓦克病毒感染的:(1)未检出细菌和寄生虫性病原体;(2)至少50%病例有呕吐;(3)潜伏期24～48小时;(4)平均或中位数病程12～60小时。

轮状病毒

轮状病毒性胃肠炎不能由临床表现做出诊断,而需检出病毒,或由急性期与恢复期双份血清检出对轮状病毒的明显血清学反应。但由病人年龄、病变发生过程和临床症状与体征等流行病学情况,亦可提示诊断。轮状病毒性腹泻时便中常无白细胞,可能有助于对志贺菌及沙门菌性肠炎的鉴别。

常规检查如EM,ELISA,都以起病第1～4日留取的便样,最易检出轮状病毒,虽然便中病毒排放可能长达21日。腹泻早期常能由便中检出病毒,便中已无病毒排出后,腹泻仍可继续2～3日。但以PCR法检查,病毒排放时间可从腹泻开始持续1～57日,30%儿童排放病毒25～57日。

检查便中轮状病毒,已提出25种以上方法。最快捷的方法仍推EM,因为在负染标本中,形态学表现特殊,且数量众多。非A组轮状病毒虽无共同组抗原,也能由EM检出。但电镜检查未必都有条件,

而且用于大量标本的检查也不实际。因此还已提出其他快捷而高度有效的方法,检查 A 组轮状病毒,如 ELISA,对流免疫电渗电泳法(counterimmunoelectro-osmophoresis),放射免疫法,反向被动血凝法(reverse passive hemagglutination assay; RPHA),乳胶凝集法(LA),RNA 电泳法(电泳测型),斑点杂交法(dot hybridization),PCR 等。ELISA 和 LA 所需试材,已有商品供应。ELISA 被广泛作于确诊,因为它简便易行,敏感性高,无需专门设备,并有阴性血清抗体对照,检测非特异性反应。利用单克隆抗 VPT 抗体的 ELISA 亦已推出。用于 B 组和 C 组轮状病毒的 ELISA 也已开发。以细胞培养法诊断 A 组轮状病毒感染不够实用。以 ELISA 或 PCR 作血清型测定还只用于科研。

检查轮状病毒感染血清反应的方法很多,包括 IEM,补体结合,免疫荧光法,免疫粘连血凝测定(immune adherence hemagglutination assay),ELISA,中和法,血凝抑制法,RPHA 抑制法,以及竞争性固相免疫测定法等,后者是用于检测轮状病毒血清型表位特异性免疫反应的。补体结合法检测 6~24 月龄患儿轮状病毒血清学反应很有效,但对成人和 6 月龄以下婴儿效果欠佳。还须指出:检查到轮状病毒或证实血清学反应,不一定与病人当前疾病具有病原学联系,特别是对新生儿和成人而言,因为亚临床性感染也是常见的。

治疗

诺瓦克类病毒

由于诺瓦克类病毒通常是引起轻微自限性胃肠炎,因此口服等渗液体补充水分和电解质,一般即可矫治。但呕吐或腹泻甚重时,可能须作肠外补液。诺瓦克病毒感染时的补液原则,与下文将要提及的轮状病毒感染时相似。志愿者研究证明:症状发生后口服次水杨酸铋(bismuth subsalicylate),可使病情和腹痛明显减轻,胃肠症状中位数时间大为缩短,从 20 小时减为 14 小时。但对大便次数、重量和水含量等影响不大。美国儿科学会出于对毒性效应的考虑,不主张以次水杨酸铋治疗婴幼儿的急性腹泻。

轮状病毒

由于轮状病毒胃肠炎可使婴儿严重脱水,因此必须及早补充水分和电解质。静脉输液已成功用于脱水的矫治。但在世界不同地区,静脉输液未必都是切实可行的,因此须对口服补液(ORS)疗效,作出认真评估。研究证明:ORS 疗法治疗不同病因性腹泻所致轻至中度脱水,安全有效,对婴幼儿无并发症轮状病毒水泻的 ORS 和静脉补液所作双盲试验证明:含葡萄糖(20 g/L)或蔗糖(40 g/L)加电解质的 ORS 补液疗效,与静脉输注相同。推荐葡萄糖加电解质溶液,以取得最佳疗效。世卫组织(WHO)推荐的 ORS 配方是:钠 90 mmol/L,氯化物 80 mmol/L,钾 20 mmol/L,枸橼酸钠二水化物 10 mmol/L,葡萄糖 111 mmol/L;总渗透压 311 mOsm/L。枸橼酸钠二水化物可以碳酸氢钠 30 mmol/L 代替。还以每升含钠 90 mmol/L的口服葡萄糖电解质溶液(如上述 WHO 处方)与钠浓度减低的 ORS(即低渗透压 ORS),对各种病因(包括轮状病毒)性婴幼儿腹泻进行过比较。低渗透压 ORS 成分是:钠 75 mmol/L,氯化物 65 mmol/L,钾 20 mmol/L,枸橼酸 10 mmol/L,葡萄糖 75 mmol/L;总渗透压 245 mmol/L。服用低渗透压 ORS 治疗的婴儿,需安排计划外静脉输液的(10%),比服用 WHO ORS 治疗的婴幼儿(15%)明显要少。❶最初核计的液体缺失以 ORS 矫正后,继续由呕吐或腹泻丧失的液量,也须以 ORS 补偿(容量对容量),直至腹泻或呕吐停止。补液疗法完成后,即应给予日常饮食。如口服疗法不能矫治液体和电解质损失,或呕吐不已难以饮水,或脱水严重甚至已陷于休克或濒临休克,或已有神志抑制现象(见后文),都须立即给予静脉疗法。严重脱水病人应持续到病人已能按需饮水时。但含高浓度单糖的商品饮料(如碳酸饮料等),腹泻病人不宜饮用。

米基 ORS 可用于各种病原体(包括轮状病毒)所致腹泻而有轻至中度脱水的住院婴幼儿。以葡萄糖或以大米为基础配制的 ORS,可用于补液和维持疗法。呕吐病人一般亦可以 ORS 治疗,只要以小量多次方式给予(如每分钟 5 毫升)。但意识低迷的婴幼儿不可用口服疗法,以免液体误吸入肺。

婴幼儿急性腹泻的止泻药方面,美国儿科学会不主张用含洛哌丁胺(loperamide)、抗胆碱能药、次水杨酸铋、吸附剂、乳杆菌等成分的药物;还指出阿片类及阿片与阿托品合剂治疗婴幼儿急性腹泻应予禁忌。

有限研究证明:免疫缺陷儿童的慢性轮状病毒,口饲含轮状病毒抗体的混合人乳治疗有效。但免疫功能正常儿童轮状病毒性胃肠炎期间口服含轮状病毒抗体制剂的治疗效果则尚有争议。

预防

诺瓦克类病毒

预防诺瓦克类病毒尚无特异方法。不过由于这些病毒的传染性极强,注意洗手、正确处置污染物,应能减少病毒传播。注意食品卫生,采取有效措施防止饮水和游泳设施污染,应能减少诺瓦克病毒的暴发性流行。目前对这类病毒尚无主动免疫法。

轮状病毒

流行病学研究证明:全球都需要轮状病毒疫苗,以防止生后2年内轮状病毒性腹泻,这是此病最重时段。现正努力开发对一切重要血清型都有效的口服减毒活疫苗。初步设想是以 Jenner 法实施,即以非人宿主的相关轮状病毒(牛或猴轮状病毒株)为免疫原。已有几种这样获选的轮状病毒疫苗做过功效试验,结果不一。以后人们很快发现:这些疫苗是不能对婴儿诱导满意的异型免疫的,如果孩子此前未经轮状病毒激活(primed)的话。恒河猴轮状病毒疫苗(VP7 血清3株)可使1~4月龄婴儿获得对轮状病毒腹泻的保护作用,是以 VP7 血清型3为主的疫苗检测中明确的,而在其他研究中,对 Jenner 法又做修正,以制成猴轮状病毒(血清型3)和3种重配轮状病毒(reassortant rotaviruses)构成的四价疫苗,含10个猴轮状病毒基因和为 VP7 血清型1、2或4特异性编码的单一人轮状病毒基因。四价疫苗在婴幼儿中的现场试验证明:口服3剂四价(或三价)减毒活轮状病毒疫苗,预防轮状病毒严重腹泻极为有效,美国多中心试验有效率为80%(防脱水为100%)。芬兰试验收效为91%(防脱水为97%,防住院100%);委内瑞拉为88%(防脱水75%);在美洲土著人中为69%(脱水病例数太少未作评估)。对任何轮状病毒所致腹泻的有效率48%~68%,这与制造轮状病毒疫苗的初衷是符合的,即预防严重(而非任何)轮状病毒腹泻,因为天然轮状病毒感染后,复感也是常见的。在这些试验中,约20%疫苗在首剂服用后5日内出现低烧(38.1℃以上,直肠温度)。1998年2月和6月,美国免疫工作顾问委员会(ACIP)建议在2,4,6月龄时口服3剂常规免疫。1998年,美国食品药品管理局(FDA)正式批准这种四价轮状病毒疫苗("RotaShield")用于2,4,6月龄婴儿免疫。

但到1999年7月,在疫苗服用已逾百万剂后,CDC 要求暂停继续应用,因为获准后监测提示疫苗可能与肠套叠有关。1999年10月,ACIP 也撤销原先建议,因为又有进一步资料支持与肠套叠的联系,一般是在疫苗接种后最初2周,主要是首剂服用后。据此,生产厂家(Wyeth 药厂)也从市场召回疫苗。据 CDC 病例对照和队列研究,疫苗与肠套叠的群体风险约为每10 000名接种婴儿中1例。但 NIH ARHQ 的群体分析则认为在42~210日龄婴儿的目标群体中,肠套叠发生率是每≅32 000人中1例以上,这个年龄段的婴儿,几乎都已给予了首剂"RotaShield"的。在整个<1岁群体中,因肠套叠而住院的发现是减少的。这个疫苗已引起全国和国际广泛关注,争议很大。

母乳被认为对婴儿期间发生有临床意义的轮状病毒腹泻,有一定程度保护作用。出生体重低的新生儿,预防性口服含轮状病毒抗体的人血清球蛋白,对轮状病毒腹泻也有明显保护作用。婴幼儿口服牛初乳(bovine colostrum),因含人轮状病毒抗体,与对照组比较也有预防轮状病毒作用。

补充阅读

❶Choice Study Group. Multicenter, randomized, double-blind clinical trial to evaluate the efficacy and safety of a reduced osmolarity and rehydration salts solution in children with acute watery diarrhea. Pediatrics, 2001, 107:613-618.

口服低渗透压补水盐溶液治疗儿童急性水泻的多中心随机双盲临床试验证明此方法安全有效。

推荐阅读

Cunliffe NA, Bresee JS, Hart CA. Rotavirus vaccines: Development, current issues, and future prospects. J Infect, 2002, 45:1-9.

复习轮状病毒疫苗开发过程，当前争端，召回已获准应用的疫苗，以及今后疫苗开发前景。

Fankhouser RL, Monroe SS, Noel JS, et al. Epidemiologic and molecular trends of "Norwalk-like" viruses associated with outbreaks of gastroenteritis in the United States. J Infect Dis, 2002, 186: 1 - 7.
有关诺瓦克类病毒在美国非细菌性胃肠炎暴发性流行中作用的评述。

Green KY, Chanock RM, Kapikian AZ. Human caliciviruses. In Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, et al (eds). Field's Virology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2001, pp 841 - 874.
专著:《费氏病毒学》第4版中，有关人类杯状病毒的论述，包括病毒学，流行病学，临床前景等(参考文献375种)。

Kapikian AZ, Hoshino Y, Chanock RM. Rotaviruses. In Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, et al (eds). Field's Virology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2001, pp 1787 - 1833.
专著:《费氏病毒学》中有关人轮状病毒的论述，包括病毒学，流行病学和临床前景等(参考文献549种)。

Murphy BR, Morens DM, Simonsen L, et al. Reappraisal of the association of intussusception with the licensed live rotavirus vaccine challenges initial conclusions. J Infect Dis, 2003, 187: 1301 - 1308.
对已获准应用的轮状病毒活疫苗因与肠套叠的可能联系而被撤回的再次评估，包括主要争端上的不同看法。

Murphy TV, Smith PJ, Gargiullo PM, Schwartz B. The first rotavirus vaccine and intussusception: Epidemiologic studies and policy decisions. J Infect Dis, 2003, 187: 1309 - 1313.
第一种轮状病毒疫苗与肠套叠的流行病学研究及撤回该疫苗的政策决定。

Parashar VD, Hummelman FG, Bresee JS, et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. Emerging Inf Dis, 2003, 9: 565 - 571.
轮状病毒病在全球儿童中的重要致病作用及由此所致死亡。

Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Acute Gastroenteritis. Practice parameter: The management of acute gastroenteritis in young children. Pediatrics, 1996, 97: 424 - 433.
美国儿科学会为1月至5岁婴幼儿急性胃肠炎的处理提出的指导性意见，应引起临床医师的重视。

(王贤才 译;宁敏磊，莫凌菲 校)

第375章

出血热病毒绪论

Robert E. Shope

病毒性出血热(viral hemorrhagic fevers)包括的综合征,从有毛细血管脆性表现的发热性出血病到急性重度休克以致迅速死亡不等。病原包括节肢动物传播的和与啮齿动物有关的病毒。后者无需节肢动物传媒,而是通过气溶胶(aerosol)或与啮齿动物传染性排出物或分泌物接触直接向脊椎动物传播。但非洲出血热病毒、马尔堡病毒〈Marburg virus〉和埃博拉病毒〈Ebola virus〉的贮主及天然传播方式尚未明了。

至少有18种病毒能引起人类出血热(表375-1),分属黄病毒科(*Flaviviridae*),布尼亚病毒科(*Bunyaviridae*),沙粒病毒科(*Arenaviridae*),丝状病毒科(*Filoviridae*)等,都含RNA,几乎都是人畜共患病(zoonoses)。

出血热是一组特殊病变,特征是病毒在淋巴细胞中复制,继以发热、肌痛,出现出血症候和低血容量性休克。多数病人的生理缺陷都是毛细血管渗漏。有些(如黄热病)肝细胞损害突出。有些(如汉坦病毒病〈hantavirus disease〉)则以肾或肺损害为主。病死率可能很高,发病机制所知甚少。弥散性血管内凝血(DIC)是某些病例的特征,但也许不都如此。有些病例抗原抗体复合物的作用是促使休克介质释出,有些还不能排除病毒复制对毛细血管通透性(capillary permeability)的直接影响。重要的是要通过对发病机制方面的认识来处理这些感染,但是目前我们的了解还很有限。

控制这些病变,可以通过切断传染环节的方法来达到,包括对住宅内外啮齿动物的控制(玻利维亚出血热);虫传病毒可对动物贮主作免疫接种(裂谷热);宣传控制虫媒以及回避虫媒(登革热)和啮齿动物贮主(汉坦病毒肺综合征)的方法等。有些病原体已有疫苗推出或正开发研制中,如裂谷热,黄热病,登革热,胡宁病毒等。有些(如拉沙热)已有抗病毒药,有些(如胡宁病毒)还可由注射人类免疫血清的方式提供接触前和接触后保护。

黄热病

定义

黄热病(yellow fever)是黄热病病毒感染所致急性病毒病,也是以下要讨论的病毒性出血热的典型代表(见表375-1)。感染常为亚临床性,但也可能引起轻重不同的病变,轻的自限性到暴发性以至死亡等。经典型黄热病特征是突发起病,中度高热,恶心,心动过缓,虚脱,呕出异常血液,黄疸,少尿,蛋白尿等。天然感染周期在南美热带地区(北至巴拿马)和西、中、东非热带地区的蚊与灵长类中不时发生。

病原学

黄热病病毒为黄病毒科(family *Flaviviridae*)黄病毒属(genus *Flavivirus*)。此科都是单链负义RNA病毒,球形,直径40 nm。在胞质中形成的颗粒,与内质网(endoplasmic reticulum)关系密切。它们有脂质包膜,在节肢动物和脊椎动物细胞中都能复制,黄病毒科中其他成员,包括登革、西尼罗河、圣路易斯脑炎等病毒,血清学检查时与黄热病病毒交叉反应,混淆诊断。非洲和南美以及非洲不同地区间黄热病病毒株间,次要抗原虽有差异,但是17D黄热病疫苗对所有病毒株都有免疫作用。分离病毒可用蚊、节肢动物和脊椎动物做组织培养,还可用乳鼠和几种猴类。但恒河猴(rhesus monkeys)实验性接种后一般都会死亡,与人类重型病变相似。

流行病学

黄热病已分出两种流行病学类型,即城市型和森

表 375-1

病毒性出血热的临床参数

疾病	病毒	潜伏期（日）	临床综合征				ARDS*	病死率（%）
			出血	肝炎	脑炎	肾病		
黄热病	黄热病病毒	3~6	重	重	无	中	无	2~20
登革出血热	登革热病毒1~4型	5~8	中	中	无	无	无	2~10
裂谷热	裂谷热病毒	3~6	重	重	中	无	无	0.2~10
克里米亚-刚果出血热	克里米亚-刚果出血热病毒	2~9	重	重	轻	无	无	30~50
夸赛纳森林病	夸赛纳森林病病毒	3~8	轻	轻	中	无	无	5~10
鄂木斯克出血热	鄂木斯克出血热病毒	3~8	轻	轻	中	无	无	0.4~2.5
有肾病综合征的出血热	汉坦病毒，普马拉病毒，多布拉瓜病毒，首尔病毒	2~42	中	罕见	轻	重	无	2~5
汉坦病毒肺综合征	辛农布雷病毒	12~16	轻	轻	无	轻	重	40~50
委内瑞拉出血热	瓜纳瑞托病毒	7~14	中	罕见	罕见	轻	无	33
巴西出血热	萨比亚病毒	8~12	重	轻	轻	轻	无	33
阿根廷出血热	胡宁病毒	10~14	轻	罕见	中	轻	无	10~20
玻利维亚出血热	马丘博病毒	7~14	中	罕见	中	轻	无	15~30
拉沙热	拉沙热病毒	3~16	轻	重	轻	轻	无	15
非洲出血热	马尔堡病毒	3~9	重	重	轻	无	无	20~30
	埃博拉病毒	3~18	重	重	轻	无	无	53~88

* ARDS＝成人型呼吸窘迫综合征。

林型。城市型黄热病是埃及伊蚊（*Aedes aegypti*）在人际间传播，而森林型黄热病则是猴和林中蚊类维持循环，人类受感染是由于进入森林，或受感染猴离开森林，在林区边缘发生传播。两型黄热病的临床表现并无不同。

埃及伊蚊是住宅蚊类，栖息于废弃的坛坛罐罐，以及屋顶集水处，房屋周围引流和积水等处。城市黄热病曾是居民的一大杀手，直到20世纪初，蚊子在哈瓦那、里约热内卢、瓜亚基尔和其他大城市中心地带得到控制，此病才被消灭。美洲最后一起城市流行病例，是1954年在特立尼达发生的。但埃及伊蚊仍在非洲城市活动，由它传播的暴发性流行仍在发生。1960—1962年，埃塞俄比亚有过大流行；尼日利亚为1969年；塞内加尔，1965和1979年；冈比亚，1978年；加纳和布基纳法索，1983年；肯尼亚，1993年。1986年的一次流行，至少使3000人受累，波及尼日利亚的贝努埃和克罗斯河州，并于1987年波及奥约和尼日尔州。估计共发病39 000例，死亡8400人。

非洲黄热病病毒不但城区，半城区也是埃及伊蚊传播。非洲还有些流行，是其他伊蚊引起的，如菠萝伊蚊（*A. bromeliae*）和在树洞繁殖的非洲伊蚊（*A. africanus*），黄头伊蚊（*A. luteocephalus*），弗台伊蚊（*A. furcifer-taylori*）等，在西非大草原-森林与草原过渡地区传播病毒。

森林黄热病最初是1932年在巴西发现的。此时城市黄热病已在美洲得到控制，但在南美和非洲还有蚊类引起的散发病例。这种森林黄热病，在美洲热带地区是由嗜血蚊类（*Haemagogus* mosquitoes）和森林灵长类保持的，有时也由其他森林动物。现有证据有利于这样的设想，即病毒离开森林，在一个地方循环生息，直至该地猴类都已免疫，病毒已难立足，同时也会迁徙到有易感猴类生存的地方。人类进入森林，即有受感染风险。森林黄热病定期从人兽互通区向林区发展，像巴拿马和中美就是这样。病毒可以通过蚊的卵巢传播（transovarial transmission）度过旱季，至于在蚊卵中的保存是否不只限于权宜之计，则尚待证明。

非洲的森林循环，比美洲更为复杂。在非洲热带地区，病毒循环周期是在非洲伊蚊和猴间发生的；但非洲还有一种伊蚊，即菠萝蚊，对人类和猴类都能叮食，因此在某些地区成为森林深处灵长类和农村居民间的联系纽带。

埃及伊蚊一度由海船从热带港口送达温带城市。现代越洋货轮已无蚊类藏身和繁殖之地，但仍能由小船、飞机、汽车外输，特别是以干卵形式藏匿于旧轮胎中。有些城市像里约热内卢一度已无蚊迹，现在又有蚊类侵扰，拉美城市大多如此。登革热也是埃及伊蚊传播的，1986年于里约热内卢再次出现，以后传播甚广。由于对杀虫剂的抗性，人口增长，劳工和物资价格上扬等原因，美洲再次控制蚊类困难重重。森林黄热病仍在流行，大约每5~40年在当地回潮一次，因此美洲仍然存在病毒由森林进入城市的可能。

埃及伊蚊不难鉴定：胸为琴形，有白色鳞片，黑

足,有白带。叮食有病毒血症的脊椎动物时,即可受染,外潜伏期(extrinsic incubation period)9～30日。外界温度高时,所需外潜伏时间也较短。从第一例人类感染到城市暴发性流行经历时间较长,就是外潜伏期的影响。

亚洲未发现黄热病,尽管亚洲很多地区也有埃及伊蚊,如有病毒进入,也能由该蚊传播。因此印度和其他亚洲国家要求来自黄热病疫区的旅游者须作预防接种。

所有年龄段和种族都对黄热病易感。但森林黄热病患者几乎都是青年男子,因为他们更易到林中探险。预防接种或感染后都能取得长期免疫。因此流行期间涉危人口主要是上次免疫接种时未被覆盖的年龄组,以及上次暴发性流行后出生的人。还有迹象提示异源性黄热病抗体可能也有保护作用。

1965—1988年的24年中,美洲共报告黄热病3324例,非洲7701例。这些数字肯定失之过低,世卫组织(WHO)估计每年约有黄热病20万例,死亡约3万人,病死率一般约20%,有些流行时较高。显性和隐性感染之比约1:10,可有很大差异。

病理和发病机制

黄热病损害主要在肝、心、肾和淋巴组织等处。皮肤肉眼可见发黄,皮肤、黏膜和多处脏器可见多发性出血或淤点。肝大小正常,但发黄而多脂。心脏松软,肾肿胀而呈红灰色。有时有少量胸水和腹水。

起病9日内死亡的病例,组织学改变常甚典型,但也不都是特异性的。最突出的改变是肝细胞嗜酸性变性和凝固(Councilman小体)。肝细胞破坏以小叶中区最为显著,中央静脉和门脉区相对完好。核内酸性颗粒性包涵体及核仁增大(Torres小体)也有记载。微泡和多泡性脂肪性变突出,特别是起病第1周后。炎症不常见,网状架构也未破坏,恢复期不致发生坏死后纤维化,康复病人肝细胞仍能再生,也许亦缘于此。肾可见小管上皮混浊肿胀,导致急性肾小管坏死。肾小球未明显受累,但特殊染色可见基膜有Schiff阳性改变,肾小囊腔和近端肾小管腔有蛋白类物质聚集。心肌的特征是肌纤维和房室传导系统颗粒性或脂肪浸润,肌细胞混浊肿胀和变性而无炎症。脾滤泡和淋巴结中,大单核细胞取代淋巴细胞。脑炎罕见,但脑干可见点状出血,皮质可见水肿。

黄热病发病机制所知甚少。由于黄热病都是在边远地区发生的,病理生理研究一般都是在设备相对简陋的实验室进行的。病毒在肝细胞和肌细胞中复制,估计这些靶细胞中的损害,都是病毒的直接作用。黄疸和凝血酶原时间延长可理解为肝细胞损害所致。心动过缓和心律失常,则可以心肌细胞和房室结微扰解释。肾小管坏死原因不详,可能是肝内病变的继发影响。有些(不是所有)死亡病例血小板减少;凝血酶原、部分凝血活酶和凝血酶时间延长;Ⅷ因子及纤维蛋白原水平减低;有纤维蛋白裂解产物检出。这些病人的出血可能是DIC所致,但尚未为所有研究者认同。末期特征如低血糖,代谢性酸中毒,血钾增高等,可能是多器官系统衰竭所致。

临床表现

重型黄热病是暴发性热病,死亡率在50%以上。但病情差异很大,多数病例都是轻型,预后较好,重型只占10%～20%。内潜伏期3～6日,个别病例可能至10日。

临床症候可分为极轻,轻,中重,恶性等型。极轻型病例的发热、头痛等,可在48小时内恢复。轻型病例发热骤起,头痛,恶心,有时牙龈出血或鼻出血,心动过缓,亦可有蛋白尿。患者可于2～3日内恢复。中重病例出血症候更为突出,心动明显过缓(相对于热度),恶心呕吐,黄疸等,蛋白尿亦甚显著。3～4日后病情可能顿挫,亦可出现严重出血症候,如呕黑,黑便,子宫不规则出血等。中重型黄热病可能持续1周或更长时间。

经典型黄热病为恶性表现,可分为感染、缓解、中毒等期。感染期发热和头痛骤起,病初脉搏快速,但至第2日虽发热依旧,脉率已慢(Faget征)。头痛、背痛、肌痛皆可甚重,牙龈渗血,其他出血症候亦更突出。面部潮红,舌赤("草莓舌"),结膜充血;患者激惹不安,不能入睡,常有便秘。体温常达40℃以上。起病第3日恶心,吐出咖啡渣样物,蛋白尿亦甚突出。出血一般始于胃而非下部肠管。缓解期(常在第4日)患者自觉好转,热退,头痛和恶心消失。缓解持续数小时至2日,即继以中毒期。典型症候如发热,上腹压痛和呕吐,鼻出血,蛋白尿等再现,并可导致少尿和无尿。脱水可能诱发化脓性腮腺炎。肺一般正常,但亦可合并细菌性肺炎。中毒持续3日至2周,还可伴有心衰及血压下降,呃逆,昏迷以致死亡。有些病人直到本病末期意识仍甚清晰。

临床症候可能以肝、肾或心衰之一为主;脑膜脑炎也有记录。患者一般死于本病第7～10日。幸存

病例一般都能完全恢复,但恢复期可能较长,晚期死于心衰及心律失常,幸甚罕见。

实验室检查

本病早期可有以下改变:白细胞减少及相对性中性粒细胞减少(但有时白细胞数正常或增高),凝血酶原时间延长,血清胆红素水平增高。起病第3日,典型黄热病已有肝、肾、心脏失常引起的改变,结合胆红素和胆红素总量皆增高,胆红素均值为9~10 mg/dL,重症病例平均在15~20mg/dL,甚至还要高出很多。凝血酶原和部分凝血活酶时间都延长;血小板、血糖、凝血因子Ⅱ,Ⅴ,Ⅶ,Ⅸ,Ⅹ等减低。碱性磷酸酶水平正常。转氨酶水平有预后意义,黄疸病人血清天冬氨酸转氨酶和谷丙转氨酶水平皆增高。

蛋白尿一般于第4日出现,可达3~5 g/L(重型病例远高于此)。血尿素氮平均109 mg/dL,致死病例肌酐平均5.9 mg/dL,非致死病例平均值远低于此。尿中可含胆汁和管型。心电图有时也有改变,如ST-T波异常,PR和QT时间延长等。脑压增高,脑脊液(CSF)蛋白含量增加,但细胞数正常。

诊断

诊断可由肝的组织病理学改变,生前由血、死后由肝及其他组织分离到黄热病病毒,检出特异性核酸,或由血清学检查等做出。来自非洲和美洲疫区以及埃及伊蚊盛行而又可能传入黄热病的地区,任何发热病人都应想到黄热病的可能。南美地区以肝组织刺取器(viscerotome)死后常规取肝送检的方法诊断,已成功运用多年;死后肝免疫组化检查也很敏感,特异性亦较高。肝活检则不可试,因有发生出血失控的风险。

发热初4日,可由血液和血清分离病毒,即接种于乳鼠大脑,或作哺乳类或蚊细胞培养。小鼠观察至死;病毒对维洛细胞(Vero cells)有致病作用,接种后3~6日,可以免疫荧光法从蚊细胞检出。最快捷的诊断方法是以反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)法鉴定RNA,或以抗原捕获酶联免疫吸附法(ELISA)从急性期血液中检出抗原。检查可在数小时内完成,不过ELISA检测抗原不如病毒分离敏感。

血清学诊断是以抗体捕获ELISA法检出免疫球蛋白M(IgM)。由于IgM特异性较高,感染后只在短时内有高效价检出,此时一份恢复期血清送检就很可靠。也可分别收集急性期和恢复期血清送检,如黄热病抗体效价增高(或减低)4倍以上,也能诊断。中和试验特异性高,但一般是作补体结合、血凝抑制和ELISA,因为它们完成较快,故可用于现场测试。还须注意排除相关病毒(如登革热病毒)产生的交叉反应抗体。有一种放射标记的RNA探针,能从已存放20年以上固定人肝中检出黄热病病毒RNA。

鉴别诊断

轻型黄热病临床上与其他热带热病无法区分。重型黄热病可能类似病毒性肝炎(包括丁型肝炎),其他出血热,钩端螺旋体病,立克次体病,恶性疟疾,药物及毒素反应等。

预后

有临床表现的黄热病,约2%~20%病例死亡,但重型病例中,死亡率可达50%。现在还不清楚这些病人在现代支持疗法下,多数病例能否幸存,因为他们大多是在非洲和南美基层医疗单位治疗的。进入中毒期的病人,预后即须谨慎,特别是已有无尿,高度蛋白尿和胆红素血症,凝血酶原时间超过正常25%,脉搏快而细弱,出血失控,持续呃逆,谵妄,低血压,昏迷等情况时。

治疗

治疗为完全卧床休息,输血补液,支持疗法如生命体征监护等。镇痛剂和止吐剂可能有用,但阿司匹林则须禁忌,因可使出血加剧。患者病床须加设蚊帐,以防通过蚊类传播其他病人和医院工作人员。如发现疟疾和细菌性并发症,也应治疗。电解质紊乱也须纠正。肾小管损害尚未用过透析,但理论上此举对肾衰竭病人是可能有益的。如实验室检查发现DIC,肝素亦可慎用,虽然迄今尚无足够经验对其疗效作出预计。干扰素及其他抗病毒物,在黄热病人中尚未试用。

预防和控制

预防黄热病可接种17D减毒疫苗。疫苗是安全

的,但用后也有过极严重和致死事件发生。90%以上疫苗诱导的抗体反应,至少可以持续10年。一般是保持终生。疫苗是以鸡蛋生产,故对鸡蛋过敏的人不可用。旅游者至少要在到达黄热病疫区前10日接种疫苗。由于非洲热带地区和南美的黄热病常未发现也不上报,因此无论该地是否已知有活动性传播,旅游者都应接种疫苗。感染人类免疫缺陷病毒(HIV),也不是接种该疫苗的禁忌。但除非接触黄热病的风险很大,妊娠期间不宜接种,虽然是否损害胎儿现仍未详。流行期间,应采取控蚊措施,个人须用驱蚊剂。城市的一场流行,可能成为一次国际紧急事件,应立即启动包括当地和境外的公卫措施。

登革热病毒所致出血热

定义

登革出血热(dengue hemorrhagic fever; DHF)是以血小板计数减少和血液浓缩为特征的急性热病,感染登革热病毒4种血清型中任何一种都可发病。此病为高度地方流行性,主要累及儿童,但在其他地区包括美洲在内,所有年龄的人都能受累。毛细血管通透性和凝血功能缺陷引起出血症候,较重病例可致低血容量性休克(hypovolemic shock)即登革休克综合征(dengue shock syndrome),未治病例死亡率达40%~50%。1953年以来,此病在东南亚内部流行,患病率不断增加。但疫区仍限于亚洲和太平洋,直到1981年古巴发生DHF流行。WHO估计每年约有DHF 50万例发生,死亡至少12 000人。

病原学

DHF是感染登革热病毒所致,现在仍不能肯定,何以一位病人发生出血热,而另一位发生典型登革热。最初是设想引起DHF的登革热病毒株毒力更强,现在看来虽仍有此可能,但更有说服力的证据则是表明:如果宿主此前曾被不同血清型登革热病毒感染而致敏,就可使感染加剧,病情更为严重。

流行病学

DHF流行病学就是登革热流行病学再加某些特征。DHF流行以东南亚和太平洋岛国最为常见,1981年以来,还有加勒比及南美地区。登革热病人中,发生出血热的估计不到7%。泰国发病率儿童较高,婴儿有一小高峰,正是来自母亲的抗体消减时期;主要高峰在4~12岁,也是二次登革感染最常见的时段;成人和儿童一样,DHF也有过一些暴发性流行,如1981年和1997年的古巴。东南亚营养良好的儿童,发病风险似高于营养不良儿童;1981年古巴流行中,黑人病情比白人轻;但这些观察都还需要充分对照研究的核实。

病理

尸检可见多处脏器都有局灶性出血、血管充血和水肿。脾和淋巴组织可见淋巴细胞明显溶解和吞噬现象,主要发生在T细胞依赖性区带。还能见到成淋巴细胞和幼稚浆细胞增生。皮肤损害可见血管周围单核与淋巴细胞浸润,类似抗体依赖性Arthus反应。

发病机制

登革热病毒感染巨噬、淋巴和内皮等细胞。罕见情况下,DHF也能在初次感染时发生,说明这些细胞的直接感染也能引起本综合征;不过绝大多数病例都是二次感染,此时迅速出现回忆性抗体反应(anamnestic antibody response),形成抗原抗体复合物。实验表明:复合物形成能使病毒对单核细胞的感染性增强,因为复合物与Fc受体位点结合,病毒即能进入细胞。末梢血中约0.05%~0.1%单核细胞能看到带有登革热抗原。病毒在单核细胞中复制,估计是造成血管通透性变化的效应途径。临床所见补体通过经典(也许还有替代)途径激活和消耗,可能也是单核细胞感染引起的。由此即可产生过敏毒素(anaphylatoxin)C3a和C5a,或有其他某些尚未洞悉的血管通透性介质激活。导致凝固缺陷的另一效应途径是血小板减少和凝血异常。整个过程发生迅速,可能只需数小时即可陷于休克甚至死亡,但在有效治疗下,亦可完全恢复。虽然发病机制尚未完全明了,但对病理生理过程已有相当了解,故可进行合理治疗。

临床表现

DHF起病一般为突发高热及登革热的有关症候,如面部潮红,食欲不振,头痛,恶心,肌肉和关节疼

痛等。肝压痛、上腹或广泛性腹痛、咽痛等也都常见。儿童常能触及肝,脾在放射线像上则甚突出。高热持续2日至1周。止血带试验(tourniquet test)(束臂试验)阳性,面部、软腭和四肢细小淤点显示为出血性疾病。有时牙龈出血和鼻出血。多数病例都属中重或轻型,退烧后即可恢复。退热可能伴有出汗,肢体发凉,血压亦暂时下降。

较重病例可有休克。患者于病程第3~7日间,血压骤降,皮肤发凉而有斑点,口周青紫,心动过速。患者不安,可诉急性腹痛。脉压降至20 mmHg以下,严重时血压和脉搏皆难检测。休克如未矫治,可能发生代谢性酸中毒及胃肠道与其他部位严重出血。一般在12~24小时内死亡或恢复。幸存病人一般不留后遗症。白细胞计数正常或稍高,淋巴细胞增多,非典型淋巴细胞亦常见。血液浓缩,血清天冬氨酸转氨酶和血尿素氮增高。

诊断

实验室诊断与登革热同(第360章),RT-PCR使快速诊断成为可能。有休克症候的DHF是内科急症,故须及早作出临床诊断。DHF病人就诊是由于:(1)急性发热,高热持续2日以上;(2)止血带试验阳性,并有自发性淤点或淤斑,牙龈或鼻出血,呕血,黑便等;(3)亚洲儿科病人90%以上皆有肝肿大;(4)血压下降,皮肤冷黏,不安,脉压<20 mmHg;(5)血小板减少;(6)血细胞比容比恢复期增长20%;(7)放射或超声检查有胸膜和腹膜渗漏。发热、出血现象、血小板减少和血液浓缩,是DHF的特征,低血压或脉压差小,则是登革热休克综合征(DSS)的特征。有时晚期有肝性脑病(hepatoencephalopathy)出现。细菌性内毒素性休克和脑膜炎球菌血症可能酷似DHF-DSS。

治疗

尚无特异治疗。主要是保持水合状态,矫治酸中毒和凝血障碍。水杨酸盐可致出血和酸中毒,故属禁忌。可用对乙酰氨基酚(paracetamol)。激素亦不宜用。血细胞比容应注意监测,至少每日1次,以了解血浆丧失程度,是否需要静脉输液。液量应由20 mL/kg开始,其中1/3~1/2应为生理盐水,其余应为5%葡萄糖液。如有酸中毒,1/4液量应为0.167 mol/L碳酸氢钠。休克病人应用Ringer液,5%葡萄糖生理盐水,以半量生理盐水配制的5%葡萄糖,以半量Ringer液配制的5%葡萄糖,或以1/3量生理盐水配制的5%葡萄糖(视脱水程度和年龄而定)。快速输液期间,须注意监测心衰症候。

休克病人要迅速输液,必要时加压输入。如休克持续存在,应予血浆或另一扩容剂,注意生命体征和血细胞比容。经过液体治疗,血细胞比容应见下降,输液应持续到血细胞比容<40%,并有充分尿量,食欲恢复时。如电解质水平和血气分析显示酸中毒,应用碳酸氢钠。血管内凝血(凝血酶原和部分凝血活酶时间延长)一般无需动用肝素,但顽固病例亦可慎用。镇静可用水合氯醛(chloral hydrate),休克病人应给氧,必要时输血。

预后

DHF病死率2%~10%,见于休克病人。但在有经验医护人员及早治疗下,多数病人都能幸存,恢复亦快,且无后遗症。

预防

预防见登革热(第360章)。

蜱传黄病毒病:夸赛纳森林病与鄂木斯克出血热

定义

印度夸赛纳森林病(Kyasanur Forest disease;KFD)与西西伯利亚鄂木斯克出血热(Omsk hemorrhage fever;OHF)都是以出血或脑炎为特征的蜱传黄病毒性热病,有些病人出血和脑炎都有。

病原学

KFD和OHF病毒都是蜱传黄病毒,此组病毒还包括关系密切的中欧蜱传脑炎,俄罗斯春夏脑炎以及北美和亚洲的波瓦生脑炎。

流行病学

KFD最初只限于印度卡纳塔克邦希莫加区(Shimoga,Karnataka)森林,但自1957年发现以来,已以难以预见的方式,波及邻近3个其他林区。最大的一次暴发性流行,是1982—1983年在尼德尔森林(Nidle Forest)的一个新疫区发生的。很多蜱类都与其传播有关,包括巨刺蜱(*Haemaphysalis spinigera*)稚虫。陆地小哺乳动物和鸟类、蝙蝠一样,都能天然受感染。如为移民砍伐森林,生态受到破坏,在林区边缘放养的牛类虽不致受感染,但对蜱可起到宿主作用,使蜱大为增多。蜱被感染后,再叮食黑面长尾猴(black faced langur monkeys)和南印头巾猕猴(bonnet macaques),使之发生病毒血症,成为感染的扩增器,并常致死亡。与此同时,疾病也在疫区从业人员中流行。但人是意外受感染的,在传播周期中并无作用。

OHF发生在西伯利亚西部湖区的森林草原地带(forest-steppe)。上世纪40年代有过多达600例的流行报告,但现在此病已不常见。病例数以5月最多,8、9月又呈高峰。传播蜱媒是花纹革蜱(*Dermacentor pictus*),由小哺乳动物保存。20世纪20年代引入供狩猎的麝鼠(muskrats)即为易感动物,可以通过直接接触,将OHF病毒传播给其他麝鼠和猎人。湖水被死麝鼠污染,据说能引起水源性疫病。KFD和OHF病毒在蜱中都能经卵巢(transovarial)和跨龄期(trans-stadial)传代保存。

临床表现和病理

潜伏期3~8日。突发起病,体温可达40℃,头痛,软腭有丘疹水疱性损害,肌痛,虚脱等,持续1~2周。较重病例可见鼻、肠、子宫或肺出血。白细胞和血小板减少,尿有蛋白。有些病例为双相过程,即经过1~2周无热期后,病情更重,并有脑膜脑炎出现。二期特征是发热,头痛剧烈,虚性脑膜炎征(meningismus),意识改变,震颤等。出血症候及肺炎,二期可能仍甚突出。KFD的病死率是5%~10%,OHF为0.4%~2.5%。愈后无后遗症。实验室工作人员亦常受染,但病情一般较轻。组织病理改变就临床病情而言,相对为轻,如有红细胞外渗,水肿,小血管内血栓形成等现象。

诊断与治疗

诊断须在起病10日内,从血中分离病毒或检出RNA,或在恢复期检出抗体效价增长或有特异性IgM出现。尚无特异治疗,但须注意保持液体和电解质平衡,必要时输血。除阿司匹林外,其他镇痛剂皆可适用。

预防

预防对策目前还只有驱蜱剂,防护服,林间小道喷撒杀螨剂(acaricides)等。

克里米亚-刚果出血热

定义

克里米亚-刚果出血热(Crimean-Congo hemorrhagic fever;CCHF)是亚洲、欧洲和非洲的急性出血性蜱传热病,死亡率高,常见以医院为基础的暴发性流行。

生物学

本病病原是布尼亚病毒科(family *Bunyaviridae*)内罗毕病毒属(genus *Nairovirus*)的CCHF病毒。此病毒能杀死乳鼠,在CER细胞和另几种细胞培养系统中复制。

流行病学

CCHF病毒天然传播的主要虫媒是璃眼蜱属(genus *Hyalomma*)中硬蜱,但扇头蜱属(*Rhipicephalus*),小蜱属(*Boophilus*),钝眼蜱属(*Amblyomma*)等亦参与传播。病毒在蜱体内经卵巢和跨龄期传代保存,在野兔体内繁殖,可能还有刺猬、羊、牛等参与。非洲南部长颈鹿、犀牛、羚羊、水牛、纰角鹿(kudu)、斑马和狗等都已检出CCHF抗体。

在有璃眼蜱分布的地区,都有病毒及其抗体发现。前苏联,巴尔干国家,伊拉克,伊朗,巴基斯坦,阿

富汗，中国西部地区，中东，非洲撒哈拉以南大部地区（包括南非）等，都有此病疫源地。军事人员、宿营人员和牛羊放牧人员中，曾有暴发性流行。医务人员也是高危行业，常有由人血液和组织发生的传播。

临床表现

潜伏期一般2～9日。突发起病，有剧烈头痛、发热发冷、肌痛（特别是背肌和下肢）、咽痛、腹痛、恶心呕吐、腹泻、畏光、结膜充血等症候。发热为经常性，但亦可缓解。患者意识混浊或行为粗野，情绪改变明显。白细胞和血小板都常减少。第3～6日可见出血症候，躯干、四肢、口腔等处出现淤点性损害。鼻出血、呕血、黑便和子宫出血可甚严重而需输血。肝有时肿大并有压痛。严重病例可因肝肾或多脏器衰竭而致死亡，一般死于病程第6～14日。还可死于失血、脑出血、腹泻后脱水及肺水肿。恢复过程缓渐，一般始于第10日，皮疹消退时。但无力可能持续1月以上。恢复一般是完全的，但神经炎可能持续数月。肝功能试验异常，特别是天冬氨酸转氨酶水平；本病后期，血清胆红素水平常见增高。凝血酶原、活化部分凝血活酶及凝血酶时间异常，纤维蛋白降解产物增多等，提示DIC。

诊断

起病8日内，病毒或核酸皆易查得。幸存患者，可由免疫荧光和ELISA法检出抗体。病程第7～9日有特异性IgM和IgG出现。

治疗和预后

疑为CCHF病人，应单独隔离，针头和血注意消毒。接触病人的医卫人员须用呼吸面罩，穿防护服。治疗为支持疗法。包括液体和电解质紊乱的监护和矫治，治疗DIC。注意检查生命体征和血细胞比容，失血应由输血补充。病死率30%～50%。

预防

天然疫点内，目前预防还只限于防止蜱叮咬和慎重处置有病牛羊的血液和组织等措施。

沙粒病毒所致出血热（阿根廷、玻利维亚、委内瑞拉和巴西出血热及拉沙热）

定义

阿根廷、玻利维亚、委内瑞拉和巴西出血热和拉沙热（Lassa fever）都是急性热病，特征为出血素质和明显肌痛，严重病例可致休克。病死率5%～33%。

病原学

引起这类疾病的病毒有沙粒病毒科中胡宁（Junin）（阿根廷），马丘博（Machupo）（玻利维亚），瓜纳瑞托（Guanarito）（委内瑞拉），萨比亚（Sabiá）（巴西），拉沙（Lassa）（西非）等病毒。

流行病学

贮主是啮齿动物，由尿（可能还从其他体液）排出病毒。涉及啮齿动物是：胡宁病毒为多肌美鼠（*Calomys musculinus*），劳哈美鼠（*Calomys laucha*），砂栖原鼠（*Akodon arenicola*）；马丘博病毒为胼胝美鼠*Calomys callosus*）；瓜纳瑞托病毒为短尾蔗鼠（*Zygodontomys brevicauda*）；萨比亚病毒的啮齿动物贮主尚待落实；拉沙病毒（Lassa virus）为纳塔尔多乳鼠（*Mastomys notalensis*）。据信人受感染是因吸入或吃进污染物或病毒由皮肤或黏膜破损处进入。在阿根廷，与胡宁病毒的接触主要发生在北部科尔多瓦和布宜诺斯艾利斯省的谷物收割工人。在玻利维亚，家室内外与马丘博病毒接触，都发生在贝尼省。委内瑞拉与瓜纳瑞托病毒的接触，是在波图格萨和巴里纳斯州。巴西圣保罗州接触萨比亚病毒地域，现仍未详。拉沙热病毒地方性流行于西非和中非，特别是利比亚、塞拉利昂和尼日利亚的部分地区，在病毒宿主纳塔尔多乳鼠大量出没的家庭及其周边地区传播。

1988年疫苗推出前，阿根廷出血热流行每年都涉及成百上千的农业工人。玻利维亚出血热流行，60年代常有，但自对啮齿动物采取控制措施以来，1974年后未再报告，至1994年再次出现。拉沙热是1969年在尼日利亚医院内突发流行时初次发现的，以后还有几起院内暴发性流行事件发生，但此症的基本流行

性质,是在塞拉利昂的研究确定的。东部省份群体中有抗体检出者为8% ~52%,易感者中每年血清转化率在5% ~22%间。估计所有发热者中,5% ~14%是由于拉沙热病毒感染,成人住院者中,10% ~16%是由于拉沙热。

发病机制和病理

这类病变的特征是多脏器受累,但无特异性损害见到。主要改变是局灶性血细胞渗出(diapedesis)和毛细血管出血,但炎症甚微。拉沙热时的肝内局灶性坏死,还不足以解释严重休克和死亡。估计病毒是感染单核-吞噬细胞系统细胞,包括B细胞和T细胞。由于免疫细胞功能暂时抑制,故可发生长时期高效价病毒血症(viremia)。现在还不清楚,以后发生的毛细血管损害和实质水肿,是不是病毒的直接或间接影响所致。

临床表现

5种出血热有很多相似处。拉沙热的潜伏期是3~16日,阿根廷出血热为10~14日,玻利维亚出血热7~14日。起病隐匿,初为发热,发冷,违和,乏力,头痛,眼后痛,纳差,恶心呕吐,肌痛(南美型肋脊角处疼痛尤甚,拉沙热时为小腿痛)等。发热持续39℃ ~40.5℃。阿根廷、委内瑞拉和玻利维亚病时,咽痛不突出,而拉沙热时常有化脓性咽炎和口疮。

体征如结膜炎,面部水肿;黏膜疹及咽疱疹;面、颈和上胸部可见皮疹;大腿压痛;颈侧及其他淋巴结病;以及淤点(特别是腋部)等。但无黄疸及肝脾大。白细胞和血小板减少,尿有蛋白及管型。

发病第1周末,症状和体征最为突出。脱水、血压下降及相对性心动过缓皆甚显著。牙龈、鼻、胃肠、子宫和尿路出血,表明已有严重出血素质(hemorrhagic diathesis)。南美型出血常见,但拉沙热病例中只约17%有之。失血量有限,尚不足以解释休克。急性期一般持续7~15日。死亡一般在病程第2周,死于尿毒症或低血容量性休克。恢复前先见清热,恢复期以出汗、潮红、直立性低血压等为特征,但无永久性非神经性后遗症发生。

神经病征以玻利维亚出血热时最为突出,近50%病人约于起病第5日舌和手有意向性震颤,25%病例症状发展到更严重的脑病,而有谵妄及惊厥出现。但CSF仍正常。拉沙热时偶有类似症候,约5%病例出现一侧或两侧第8脑神经损害,并可成为永久性的。其他暂时性并发症还有脱发及指甲的Beau线①等。

多数病人都有白细胞减少,淋巴和中性粒细胞皆缺,但也有些拉沙热病人,白细胞计数明显增多。起病第一周中,血小板减少。

诊断

确诊须赖实验室检查。地方流行区如有发热、肌痛和白细胞减少,即应警惕此症。发现和鉴定特异性RNA,可作RT-PCR。生前能以维洛细胞②从血、CSF及咽喉洗液中分离到病毒,尸检时多数组织都能检出。但玻利维亚出血热病人分离病毒,比阿根廷及西非型病例都难。只有具备高度生物安全设备的实验室,才能作病毒分离,因有感染实验室工作人员的风险。血清学诊断可作免疫荧光试验或ELISA。约53%拉沙热病人入院时已有IgG,67%有IgM。IgM可用于早期快速诊断。

治疗

患者须予支持疗法,注意电解质和液体平衡。血细胞比容和尿蛋白测定有助于低血容量性休克的检查。血浆扩容剂早期应用有益,至临床后期则可能引起肺水肿。

阿根廷出血热最初8日应用特异性胡宁病毒免疫人血清,可使病死率由16%减至1%。但以此治疗的病人,急性发作后约3周,有些出现神经病变,但多数患者最终仍能完全恢复。

拉沙热病人早期应用利巴韦林(ribavirin),可使死亡率明显减低。本品先由静脉注射,剂量每日60 mg/kg,4日后改以每日30 mg/kg口服6日。对照试验证明免疫血浆对拉沙热无效。

预后

拉沙热如有出血症候,血中病毒水平高,血清天冬氨酸转氨酶水平增高,皆可提示死亡。但对南美沙

---

①Beau's lines,为指甲表面的横沟。

②Vero cells,非洲绿猴肾异倍体细胞。

——校者

粒病毒出血热无此提示作用。休克及神经体征异常也提示预后不良。

预防和控制

环境卫生包括防鼠住宅和正确贮存谷物及其他食品以减少啮齿动物繁殖,是目前唯一可行的社会性控制措施。胡宁病毒的减毒活疫苗,已在阿根廷证明有效。疑为沙粒病毒性出血热病人,应注意屏障护理,戴手套,穿隔离服。血及其他组织都有传染性,须注意消毒。

非洲出血热(马尔堡-埃博拉病)

定义

非洲出血热(African hemorrhagic fever)是急性并常为致死性出血病,特征为发热,皮疹,出血,肝、胰炎症,虚脱等。

病原学

病原是丝状病毒科马尔堡和埃博拉病毒。二者抗原性虽不同,但形态学特征则极相似。

流行病学

非洲出血热是1967年在德国和南斯拉夫报道的,当时疫苗生产部门的工作人员在接触来自乌干达非洲绿猴受染组织后发病死亡。虽然马尔堡病毒是非洲本地的,但猴类受感染一事尚未为人所知(南非和肯尼亚也有个案记载)。1976年埃博拉病毒在苏丹和扎伊尔的流行,被追踪到与受感染病人的接触,在扎伊尔是由针头传播的。1979年此病在苏丹再现,1980年苏丹也有个案出现。1995年扎伊尔基奎特(Kikwit,Zaire)的暴发性流行中共有315例;象牙海岸1例,是1994年与瑞士一位个体生态学家(ethologist)在为天然感染的黑猩猩作尸检时接触感染的(个体生态学家幸告恢复)。1996年埃博拉在加蓬的暴发性流行,共有54例,41例死亡。一位医师在加蓬受感染后,飞抵南非,使这里一位护工受感染死亡。暴发性流行源出何处,现仍未详;自然病史也是谜团。与埃搏拉病毒关系最密切的第三种丝状病毒,是新从菲律宾进口到美国的病猴(食蟹猴〈cynomolgus monkeys;学名 *Macaca fascicularis*〉)分离到的,美国动物工作人员虽对该病毒发生血清转化,但未发病。

病理

非洲出血热是多脏器受累的系统性疾病,以淋巴系统、睾丸、卵巢和肝受累最为突出。与黄热病不同,肝细胞坏死和嗜酸性包涵体是局部和随机性的。肾小球中有纤维蛋白沉积,符合 DIC。脑部水肿并有广泛性炎症。

临床表现

马尔堡病毒感染的潜伏期是3~9日,埃搏拉病毒为3~18日,起病突然,有剧烈头痛,背肌痛,有时腹痛。此时病情尚难与疟疾、伤寒及其他细菌、立克次体和病毒病区分。约于第3日出现恶心呕吐,大量水样泻,内有黏液和血液。腹泻持续数日。躯干出现斑丘疹性皮疹,并波及身体他处。起病4~5日,病情发展危重,高热不退,意识状态亦有改变,如精神错乱,有攻击行为,或为嗜睡。注射处可见自动出血,另如呕血,黑便,咯血等,孕妇可致流产,常有大出血。肾衰竭可为末期表现。死亡发生在第8~17日,以第8~9日为多。恢复期表现为疲劳,纳差,体重减轻,脱发,有时有精神改变。

病理生理方面主要如白细胞和血小板减少,凝血酶原时间延长,以及肝功能试验的其他改变;血清淀粉酶增高;蛋白尿;心电图为心肌改变。有些病例确诊为 DIC。

诊断

急性期能由抗原捕获 ELISA 检出抗原,或由豚鼠接种或细胞培养,从血液、肝和其他脏器分离到病毒。起病第2周,可由免疫荧光法和 ELISA 检出抗体。

治疗和预后

尚无特异疗法。支持疗法如保持液体和电解质平衡;控制出血可输血、血小板或新鲜冷冻血浆。肾衰竭可做腹膜透析,DIC 可用肝素,但这些对非洲出

血热有何作用,尚未肯定。据扎伊尔基奎特无对照研究,输入恢复期血液仍于患者有利。出血症候提示预后不良。在德国马尔堡比较正规医院条件下,1967年死亡率为22%,但在第三世界的扎伊尔,1976年为90%,1995年为78%。

预防

由于天然贮主尚未获悉,故在控制上尚难有作为。院内传播则可由屏障护理,实验室作好隔离和对血液和组织的安全处置,注意消毒等措施而使感染大为减少。

出血热与肾综合征

定义

有肾综合征的出血热(hemorrhagic fever with renal syndrome; HFRS)是以发热、毛细血管扩张、血液外渗导致出血症候为特征的欧洲和亚洲疾病,严重病例可有休克和肾小管病。

病原学

布尼亚病毒科汉坦病毒属中几种密切相关的病毒中任何一种,都能引起HFRS。原型即汉坦病毒(Hantan virus),最初是从朝鲜地方流行区野鼠(学名黑线姬鼠〈*Apodemus agrarius*〉)分离到的。

流行病学

在朝鲜和亚洲其他地区,汉坦病毒是由啮齿动物黑线姬鼠传播的。芬兰和乌拉尔山以西,贮主是格兰里岸䶄(*Clethrionomys glareolus*),日本、朝鲜和比利时的贮主是黑鼠(*Rattus rattus*)和挪威鼠(*Rattus norvegicus*)。啮齿动物受染后,从尿、涎液和粪便排出病毒历时数周,有时延续数月。传播可能是由呼吸,或为与被啮齿动物排泄物污染物直接接触所致。涉危人员是野外作业的士兵,以及宿营者,农民,林中工作人员等;特别是冬季野鼠避寒入室,寻求藏身之处时,对一家老小的威胁。实验室喂养的鼠类如因隐性感染带有病毒,也能引起暴发性流行。院内感染尚无报道。

病理

早期死于休克的病人,发现腹膜后有胶状水肿(gelatinous edema)。镜检可见垂体和右心房出血。肾髓质充血,较后期死亡的病人,有明显肾小管坏死。皮肤和多处脏器都有点状出血(petechial hemorrhage),说明广泛性毛细血管脆性。

临床表现和病理生理

潜伏期2~42日,一般约2周。80%病例都是轻度(只表现为发热、面部潮红、头痛、肌痛等)或中度受累(发热加蛋白尿和点状出血)。其余20%是重型病例。典型发展有5期:发热,低血压,少尿,多尿,恢复期。发热期持续约5日,表现为发热,面赤,结膜充血,头痛等,继之即有点状出血和蛋白尿出现。低血压期体温回到基线,出现恶心,呕吐,腹痛,毛细血管渗漏约3日,血细胞比容(hematocrit)即见增高,大量蛋白尿,白细胞增多,但血小板减少,肾清除率减低。此期之后继以约4日的少尿期(oliguric phase),血管外液回收,血容量相对增加,血压增高,代谢性酸中毒,有时可致肺水肿和急性肾衰竭。多尿期(diureticphase)肾清除功能恢复正常,但电解质和液体平衡严重紊乱,如未适当调治,可致死亡。恢复期历时1~3月,肾功能缓渐恢复。暴发性流行期间,典型重病患者不难作出临床诊断,但轻型感染则难识别,须由免疫荧光、ELISA、中和试验等血清学检查证实,起病第1周末,即可取得阳性结果。

治疗和预后

治疗为注意电解质和液体出入量,并予矫治,特别是在少尿期和多尿期。休克可用扩血浆剂,肾衰竭和血钾增高时,可作血液透析。起病5日内应用利巴韦林,能提高存活率。朝鲜住院治疗的病人,死亡率约5%,北欧所见病情较轻,预后也更好。

预防

如有可能,应设法控制啮齿动物,特别是在城区。

汉坦病毒肺综合征

定义

汉坦病毒肺综合征(Hantavirus pulmonary syndrome;HPS)是北美和南美病,美国新墨西哥州福考纳斯区(Four Corners region,New Mexico)1993 年最初发现,特征为发热,肌痛,胃肠症状等,发展可至呼吸衰竭和休克。病死率约 50%。

病原学

布尼亚病毒科汉坦病毒属几个密切相关病毒中任何一种,都能引起 HPS。原型辛农布雷病毒①最初是以 RT-PCR 法对人肺中病毒 RNA 作出鉴定的。

流行病学

病毒由仓鼠排泄物传播,可能是由吸入和皮肤污染所致。贮主方面,新墨西哥及其周邻各州是匹罗梅斯鼠(*Peromyscus maniculatus*)(辛农布雷病毒),纽约是白匹罗梅斯鼠(*P. leucopus*)(纽约病毒),得克萨斯和路易斯安那是米鼠(*Oryzomys palustris*)(拜尤病毒②),佛罗里达为刺毛绵鼠(*Sigmondon hispidus*)(布莱克克里克运河病毒③),这些北美病毒贮主虽异,但有相关性。传播、季节性和危险因素与欧亚汉坦病毒极为相似。北美尚未发现人对人的传播。患者年龄 12~69 岁不等,年龄中位数 35 岁。此病尚未在幼儿中发现。患者男性 54%,白人占 62%。亚临床感染罕见。

HPS 是 1995 年在南美最先发现。阿根廷和智利由安第斯病毒(Andes virus)所致疾病与北美情况相似,但人际传播已被初次证实,儿童中也已发现。像北美一样,HPS 也是由遗传性不同的汉坦病毒所致,啮齿动物贮主各异。

病理

尸检发现有胸水和肺水肿。镜下可见肺泡水肿,肺间质有 T 细胞和巨噬细胞浸润,但无坏死征。脾可肿大,但淋巴结及其他脏器外观似仍正常。肝、脾和淋巴结中都可见到非典型单核细胞浸润。HFRS 的出血、腹膜后渗漏和肾损害等一般皆无。

临床表现和病理生理

前驱性发热、肌痛和有时伴有的腹痛、恶心、呕吐和头晕等,持续 3~6 日,继以心肺期,表现为发热,咳嗽,呼吸困难,缺氧,非心源性肺水肿,休克等。幸存患者仍能完全恢复,一般是从呼吸症候出现后 1 周内开始,但发热仍可继续。部分凝血活酶和凝血酶原时间延长,血小板减少和血液浓缩常见,天冬氨酸转氨酶和血清乳酸脱氢酶亦常增高。末梢血可见白细胞增多、非典型淋巴细胞和幼稚粒细胞。重型病例可见代谢性酸中毒。辛农布雷病毒感染时,肾受累症候甚少,但拜尤及其他西半球汉坦病毒则可致肾功能障碍和肌酸激酶水平增高。已从几种脏器毛细血管内皮中检出病毒抗原。诊断须由免疫荧光、ELISA 和蛋白质印迹法检出特异性抗体。患者住院时,一般已能以汉坦病毒抗原检出 IgM。RT-PCR 和免疫组化分析,亦已用于诊断。

治疗和预后

处理须充分给氧和监护血流动力学状态。可能须作机械通气。血压过低病人,须作介入性监护,引导升压及增强心肌肌力类药物治疗。补偿容积应以晶体代替胶体,因为肺毛细血管通透性增加。要防止补液过度。利巴韦林对 HPS 的疗效尚未肯定。但在科研计划中,已以静脉方式试用于 HPS 病人。

---

① Sin Nombre virus,辛农布雷是阿根廷山名。

② Bayou virus,Bayou 指美国南部河湖支流,英语为"牛轭湖"。

③ Black Creek Canal virus,布莱克克里克是美国地名(N44.29,W88.26),有布莱克河。

——校者

推荐阅读

Arthur RR. Ebola in Africa——discoveries in the past decade. Euro Surveill, 2002, 7:33 - 36.
近年来非洲埃博拉病毒的一些新发现。

Bausch DG, Ksiazek TG. Viral hemorrhagic fevers including hantavirus pulmonary syndrome in the Americas. Clin Lab Med, 2002, 22:981 - 1020.
讨论美洲所见病毒性出血热,包括汉坦病毒肺综合征等,复习诊断方法,强调治疗仍以支持疗法为主。

Castleberry JS, Mahon CR. Dengue fever in the West Hemiphere. Clin Lab Sci, 2003, 16:34 - 38.
复习西半球登革热,重点讨论血清学检查的进展。

de Manzione N, Salas RA, Paredes H, et al. Venezuelan hemorrhagic fever: Clinical and epidemiological studies of 165 cases. Clin Infect Dis, 1998, 26:308 - 313.
委内瑞拉出血热的临床和流行病学介绍。

Schnittier HJ, Feldmann H. Viral hemorrhagic fever——a vascular disease? Thromb Haemost, 2003, 89:967 - 972.
本文讨论病毒性出血热时病毒是如何感染和破坏内皮细胞的。

(王贤才 译;王小磊,莫凌菲 校)

第 376 章
虫媒病毒所致发热和皮疹综合征

Stanley J. Naides

科罗拉多蜱热

科罗拉多蜱热(Colorado tick fever)是急性并常为自限性疾病,一般为两期热病,常见于加拿大落基山地区(Canadian Rocky Mountain areas),美国内华达(Sierra Nevada)与沃萨奇山区(Wasatch)和布莱克山(Black Hills)。病原体科罗拉多蜱热病毒,是呼肠孤病毒科(*Reoviridae*)呼肠孤病毒属(*Coltivirus*)中成员。呼肠孤病毒是新近建立的属,其成员过去是列入环状病毒属(*Orbivirus*)。呼肠孤病毒基因组有 12 个双链 RNA 节段。科罗拉多蜱热病毒是此属的原型,由硬壳蜱即安德森革蜱(*Dermacentor andersoni*)叮咬传播,疾病分布与虫媒所在地区相当。其他呼肠孤病毒如萨蒙河(Salmon River),埃亚克(Eyach),班纳(Banna),北京,甘肃等病毒,也与人类疾病有关。

流行病学

安德森革蜱生活在4000 ~ 10 000 英尺高原。季节温度影响虫媒活动范围:温暖季节能在较高地区活动,季节寒冷时,活动海拔也较低。这些地区的人,一般是在户外休闲时接触蜱类。非疫区也有个别受累,蜱媒是藏在衣服、器物或行包从疫区潜来的。感染一般发生在 3 ~9 月,此时蜱成虫数量最多,朝南的干燥岩坡适于小啮齿动物如金花鼠、松鼠等栖息,又有矮树丛、山洞和潮湿等有利于蜱类生活的条件,故蜱类最多。科罗拉多蜱热病毒在蜱的若虫和成虫体内越冬,它们叮食的啮齿动物宿主,病毒血症持续数周至数月。疫区安德森革蜱,带有科罗拉多蜱热病毒的多达 14%。人类只是偶然宿主(accidental host),90%病人都有蜱叮咬或蜱接触史。从 1990—1996 年,疫区共报告 1992 例。实际病例数可能大出很多,包括亚临床、轻型和未上报病例等。

科罗拉多蜱热病的地域范围,可能比公认的山区要大。加利福尼亚由血清学检查证实的病例,是科罗拉多蜱热相关病毒 S1-14-03 所致,传播虫媒是变异革蜱(*D. variabilis*)。萨蒙河病毒(Salmon River virus)在爱达荷州木排工人中引起一种科罗拉多蜱热样疾病。另一类似病毒:埃亚克病毒(Eyach virus),与欧洲一种神经性疾病有关,已从两种鹿蜱(篦子硬蜱〈*Ixodes ricinus*〉和文氏硬蜱〈*I. ventalloi*〉)分离到该病毒。

病理生物学

病理生物学科罗拉多蜱热病毒在骨髓 CD34 阳性干细胞中复制,致使白细胞和血小板中度减少;也能在定向红细胞前体中复制,感染后 4 周即可由循环中红细胞检出。

临床表现

蜱咬处局部无明显反应。平均潜伏期 3 ~4 日(范围0 ~ 14 日)后,发热骤起,并有违和、发冷、肌痛、软弱、头痛、畏光、眶后痛、皮肤感觉过敏等症状。还可见结膜和口咽充血,腭黏膜疹,淋巴结病,脾大等征。无明显呼吸和胃肠症状,有助于排除其他热病。淤点或斑丘疹性皮疹约见于 15% 病例,可能与落基山斑疹热混同。初期发热不出 1 周即可消失,2 ~3 日后再现,即鞍状热型。第 3 期发热可能出现。第 5 ~6日,白细胞减少出现。血小板轻度减少,贫血亦为轻度。成人感染可能合并心肌炎,肺炎,肝炎,睾丸炎,附睾炎等,儿童则为无菌性脑膜炎或脑炎,约见于 10% 儿童感染。最后退热后,极度虚弱和周身不适仍

将持续数周至数月。年龄较大,恢复期较长,30岁以上病人退热3周后仍感疲软的约70%,而少年儿童则可在1周内完全恢复。母婴传播的罕见病例亦有报道。

诊断

临床诊断须检出科罗拉多蜱热病毒基因组或特异性急性期IgM抗体才能证实。感染后6周内,都能以反录-聚合酶链反应(RT-PCR)等核酸检测法,由血液或存放的血块中,检出病毒基因组。循环中红细胞内病毒体,则可以免疫荧光抗体标记法检出。抗科罗拉多蜱热病毒IgM抗体可用抗体捕获酶联免疫吸附法(ELISA)或补体结合法检测。以Vero或BHK-21细胞作中和试验也有帮助。科罗拉多蜱热与落基山斑疹热的鉴别,在后者典型皮疹出现前,可能不易。但落基山斑疹热不会有鞍形发热,在西部流行区内,它的发生率只有科罗拉多蜱热的1/20。

治疗和预后

治疗为支持疗法。阿司匹林则须禁忌,以防血小板减少。除已合并神经系统损害者外,最终都能恢复。患者6月内不能献血。

登革热

登革热(dengue)是急性热病,表现为剧烈肌痛和关节痛,并有皮疹,不适,淋巴结病等症候。由于筋骨痛剧烈,致有折骨热(break bone fever)之称。登革热见于加勒比,中南美,亚洲,非洲等地。美国东南部因蚊类进入,登革热在20世纪80年代再次出现。第二次世界大战后的本病全球性流行,与蚊类控制计划落空,人类居住向农村地区发展,有利于人口流动的航空旅行,以及公卫基础设施的大面积破坏等因素有关。每年感染人数以千万计。

登革热病毒是黄病毒科成员,为单链RNA病毒,有脂质包膜,直径约50 nm。登革热有4个血清型:DEN-1,DEN-2,DEN-3,DEN-4,相互无交叉保护作用,因此感染另一血清型后,仍会发生登革热,还使病人有发生出血热的风险。

流行病学

登革热向人类传播,是通过埃及伊蚊(*Aedes aegypti*)和白纹伊蚊(*A. albopictus*)的雌蚊叮咬。后者亦称虎斑蚊(tiger mosquito),是1981年由日本进入美国得州休斯敦(Houston,Texas)。在很多城市中心地区,白纹伊蚊已成为宠物的主要蚊类。有两种蚊能由叮人而获致登革热病毒,主要是在白天。人兽互通生活周期,在西非和马来西亚,已发现涉及非人灵长类(如黑猩猩,长臂猿,猕猴)以及栖息在林区的伊蚊。蚊类就聚集在人类住宅周围的死水中,因此一般不是在林中接触蚊类的。在人类宿主体内,登革热病毒能达到平均传染剂量(MID_{50}),即$>10^8$/mL。蚊虫在病毒血症期间叮食时,即可受染。病毒在雌蚊中肠上皮和涎腺中继续繁殖,以后终生都有传染性。初期感染后8~12日内,蚊的涎腺即被感染,下次叮血时,病毒即随涎液排出。一只蚊虫可以感染几个人,特别是叮食时的不安分性,即宿主稍动时暂时中断叮食,又去叮食另一宿主或再回到原先宿主处叮食,这种习性也更易传染多人。

潜伏期一般4~7日(范围3~14日)。美国东南部和波多黎各暴发性流行时,原态宿主(naive hosts)感染风险可达79%,临床发病率亦达20%。对感染血清型的免疫性,可能持续终生,但对其他血清型仍保持易感性。降水量大时,传播最多,此时住宅容器存水,蚊类更易繁殖。流行常以3~5年周期发生一次,但非流行期也常有病例见到。到热带旅游,登革热风险尤大。

病理生物学

登革出血热(DHF)和登革休克综合征(DSS)都是登革复感的出血形式,特征是毛细血管渗漏。原先感染另一血清型,使得过去所遇血清型的抗体又与新感染的血清型结合。这样的抗体虽无中和作用,但可使由抗体推动的巨噬细胞摄取增多,而使巨噬细胞进入激活状态。巨噬细胞释出的血管活性炎症介质,则可促使血管渗漏。渗漏严重时,即可陷于休克。内皮细胞肿胀、管周亦可水肿。罕见情况下,DSS亦可见于初次感染时。临床表现差异,是由于病毒株促使抗体生成的能力不一,毒力也不尽同。如20世纪70年

代,DEN-1 和 DEN-2 再次进入太平洋各岛时,临床病情轻重即有差异。出血常甚广泛,但轻重不一,并可伴有胸水和腹水。局灶性肝坏死,免疫复合物性肾小球肾炎,暂时性骨髓抑制等,亦可见到。皮肤可见血管周围单核细胞炎症性浸润和水肿。

临床表现

登革感染常为亚临床性。如有症状,可能表现为典型登革热,或为 DHF 或 DSS,也有以非典型发热、纳差和头痛等轻微症候出现的。

典型登革热见于较大儿童和成人,他们一般不是本地人,表现为发热骤起,剧烈额痛,眶后痛,肌痛等,恶心、呕吐、皮疹、淋巴结病和关节痛等也很常见。全身软弱,味觉异常,寒战,皮肤感觉过敏。查体可见体温增高,相对性心动过缓,巩膜充血,眼有压痛,咽充血等征。起病第 1 ~ 2 日,即有斑性皮疹暂时出现。第 2 ~ 3 日,发热和其他症状可能好转。但发热常为双相性(亦非一概如此)。一般清热 2 日后,发热及其他症状再现,但程度可能稍轻。淋巴结肿大但无压痛,可见于颈后、滑车上、腹股沟等处。皮疹也可再现,为 2 ~ 5 mm 斑疹,发白,外为红斑,有时手掌和足底有烧灼性感觉异常。皮疹可有脱屑。第 5 ~ 7 日,病情突然消退;但疲劳和抑郁可能延续多周。

DHF 病例止血带(束臂)试验可能阳性,并有鼻出血、淤点、紫癜、淤斑、牙龈出血等症候。严重时血压下降,脉压变小,陷于休克(DSS)。

诊断

充分了解旅游史和对社会发展情况的认识,可能会把登革热列人鉴别诊断的考虑范围。DEN-1, DEN-2, DEN-3 感染时的病毒血症程度,足以实施病毒分离。但 DEN-4 感染时的病毒血症常较轻,体外接种蚊细胞的方法,较难检出。IgM 抗体虽能印证近期感染,但其他黄病毒也有交叉反应,故不能作出血清型特异诊断。血凝抑制法中和试验特异性较高,补体结合法检测双份血清中 IgG,更有助益。

发热第 2 日白细胞减少,至第 4 ~ 5 日已至 2000 ~ 4000/μL,并有粒细胞缺乏。DHF 病人束臂试验阳性,血小板 < 100 000/μL。凝血酶原时间延长。还有轻至中度蛋白尿及少许管型。天冬氨酸转氨酶水平亦可增高。

治疗和预后

治疗为支持疗法。典型登革热鲜有死亡。DHF 和 DSS 预后决定于早期诊断和支持疗法的运用。

西尼罗河热病毒

西尼罗河热(West Nile fever)是有违和、皮疹、头痛、肌痛和淋巴结病等症候的急性热病,西尼罗河热病毒也是一种黄病毒,传媒是蚊,包括中东的尖音库蚊(*Culex pipiens*),单条库蚊(*C. univittatus*),困扰库蚊(*C. molestus*);亚洲的三带喙库蚊(*C. tritaeniorhynchus*),乌干达的金色曼蚊(*Mansonia metallicus*)等。感染涉及鸟 - 蚊 - 人循环。所有鸟类都能发生病毒血症,蝙蝠、猪、金花鼠、家兔、马、臭鼬、松鼠等都可受感染。

流行病学

多数病例皆无症状,但老人和极幼婴儿(较少)可能发生无菌性脑膜炎或脑炎。学龄儿童感染率可达 6%,成人受感染在 60% 以上。约 0.5% ~ 1% 受感染者发生较重病变。1996 年罗马尼亚的一次暴发性流行中,病死率达 10%。潜伏期 3 ~ 14 日,但也可短至 1 日。1999 年夏,西尼罗河病毒在美国出现,从纽约向美国东部蔓延。到 2002 年,美国各州都有报道(非输入性病例),只有阿拉斯加,亚利桑那,夏威夷,内华达,俄勒冈,犹他等州例外。美国暴发性流行时,乌鸦科(Crovidae)鸟类如乌鸦,寒鸦,渡鸦等都常受累,因此发现鸦群死亡增多,乃是提示西尼罗河病毒出现的信号。尖音库蚊是美国主要虫媒。除蚊类传播外,还有通过器官移植、输血、胎盘和实验室等情况传播的记载。

病理生物学

发生脑炎的病人,脑内可见广泛性炎症和神经元变性。

临床表现

有症状病人大多病情较轻,表现如发热、不适、头

痛、恶心、纳差、全身淋巴结病、肌痛等。像科罗拉多蜱热和登革热一样,发热亦可为双相性。约半数病例胸、背和上肢可见斑丘疹或玫瑰样皮疹,不痒,发热或热退时出现,持续约1周,即消失、脱屑。还可有呕吐、腹泻、腹痛和咽炎。脊髓前柱炎,脑膜脑炎,肝炎等亦有记载。病情持续3~6日,迅速恢复。儿童病情常较成人为轻。

诊断

西尼罗河病毒体外能在多种细胞中生长,对白蚊伊蚊细胞有病理作用。起病第1日,约77%受感染者能分离到西尼罗河病毒。最初5日低效价病毒血症都会持续存在。还有以ELISA或免疫荧光法检查病毒特异性抗体的诊断技术。RT-PCR法能由人、鸟和昆虫送检样本检出病毒RNA。

治疗和预后

治疗为支持疗法。如无脑炎,预后良好。

白蛉热

白蛉热(phlebotomus fever,或sandfly/pappataci fever),即三日热,是急性自限性轻度热病,由白蛉叮咬传播。布尼亚病毒科(*Bunyaviridae*)白蛉热病毒属(*Phlebovirus*)中很多病毒都可致此病。此科病毒是单链RNA病毒,直径80~120 nm,有脂质包膜,基因组有3个节段。以恶毒白蛉(*P. perniciosus*)为宿主的一种相关病毒:托斯卡纳病毒(Toscana virus),在意大利中部、塞浦路斯、西班牙和葡萄牙也能引起类似疾病。

流行病学

白蛉热西西里亚和那不勒斯病毒是20世纪40年代在意大利分离到的。病毒分布与白蛉平行,见于地中海流域、中东、印度西部和巴基斯坦等地。美洲中部地区可能是由罗蛉属(*Lutzomyia*)传播的。这些细小白蛉能进入蚊帐,凌晨叮人。病毒能经卵巢(transovarial)和跨龄期(transstadial)传承。人类在暴发性流行时亦可充任贮主。人类感染以夏季农村地区较多。潜伏期2~6日。

临床表现

白蛉热是急性热病,有不适、头痛、畏光、眼痛、味觉改变、肌痛、关节痛等症候。肌痛可能限于特定部位(如胸部)而类似区域性症候如(流行性)胸痛症(pleurodynia)。皮肤可见斑性或荨麻疹样损害。第1日后即有相对性心动过缓,结膜充血,轻度视乳头水肿,腭部可能有小泡。发热持续2~4日后消退。恢复期仍感软弱和不适。约15%病例2~12周内又见回潮。还可发生无菌性脑膜炎,脑脊液中细胞数增多。本病早期末梢血中即可见白细胞和淋巴细胞减少。但有些病人的白细胞减少可能迟至第3日,还可能见到反弹性淋巴细胞相对增多。

诊断

确诊可由乳鼠脑内接种后病毒分离,或以ELISA法检出特异性IgM抗体。

治疗和预防

治疗为支持疗法,可获完全恢复。利巴韦林(ribavirin)已作为治疗选项提出。白蛉跳窜蔓延,须限制其活动范围。局部喷洒杀虫剂,可使受染风险减少。

裂谷热

裂谷热(rift valley fever;RVF)在人类为急性起病的热病,常与家畜自发性流产的兽疫流行有关。RVF病毒为布尼亚病毒科白蛉热病毒属,但与该属其他病毒不同,传播虫媒是伊蚊。

流行病学

非洲大部地区都有RVF,兽疫暴发性流行多在非洲东部和南部。RVF是2000年在沙特阿拉伯和也门最初证实的。初期主要虫媒可能是与洪水有关的伊蚊。沿江河浅池薄水,是蚊的重要繁殖地。它们是洪水过后的最早产物。附近放养的家畜即能暴发局部兽疫,病毒也在当地蚊类中扩增,包括埃及的尖音库蚊,东非的纹腿库蚊(*C. theileri*)。人类出血热一

般在家畜流产浪潮后1～2周出现。初期病例也是那些与家畜关系密切的人。气雾化(aerosolization)可使RVF病毒传播大为便易,涉危人员包括为动物接生和处置流产物者如农民,屠宰工人,兽医,肉贩,实验室工作人员等。虽然人类发生严重感染的风险不到1%,但因暴发性流行而导致的广泛接触,发病率和死亡率仍甚可观。如1977—1978年埃及暴发性流行中,估计约20万人受感染,死亡600人。这次流行与驼队从苏丹到埃及来有关。从中非和马达加斯加分离到的津加病毒(Zinga virus)能致人类微恙,已被证明是RVF病毒中的一株。

病理生物学

RVF病毒在多种细胞培养中都生长良好,有细胞病理作用。经蚊叮感染后,即由淋巴管进入局部淋巴结,在此复制扩增,进而由病毒血症系统蔓延,RVF病毒在肝、脾、淋巴结、肾上腺、肺、肾等组织中复制,而有高度细胞病理作用。严重时可致肝坏死,局灶性脑坏死亦偶见。虽然家畜中常有自发流产,但人类RVF病毒感染似与胎儿流失无明显联系。

临床表现

人类感染大多较轻,突感发热发冷及周身违和。约0.5%感染引起严重出血热,伴有肝坏死和弥散性血管内凝血(DIC)。恢复时合并肾血管炎或脑炎的病人不到0.5%。发生在恢复后1～4周,发热亦再现。严重病例可因局灶性脑坏死和脑炎而有幻觉、木僵、昏迷甚至死亡。脑炎与病毒血症无关,提示它是免疫机制所致,而非病毒的直接影响。脑内局灶性坏死伴有炎症细胞浸润。

诊断

剧烈病毒血症可由乳鼠脑接种和各种细胞培养检出病毒。急性期和恢复期(1～2周后)双份血清,可由ELISA法检出特异性IgM和IgG抗体。

治疗和预后

治疗为支持疗法。利巴韦林已被作为治疗选项提出。如无视网膜炎和脑炎,预后甚佳。疫区家畜免疫接种是最有效预防方法。

基孔贡亚热

基孔贡亚热(Chikungunya fever)是一种发热性关节炎,有散发也有流行。“基孔贡亚”是(东非)斯瓦希里(Swahili)语,意为扭曲或弯曲。基孔贡亚病毒是披膜病毒科(*Togaviridae*)α病毒(甲病毒)属(*Alphavirus*)中成员,为有包膜的单链RNA病毒,直径60～70 nm。基孔贡亚病毒由蚊传播,主要是伊蚊,但也有非洲曼蚊和其他属蚊类。已知动物贮主有猴,狒狒,塞内加尔还有黄蝠属(*Scotophilus*)蝙蝠。暴发性流行时,人类是主要贮主。

流行病学

基孔贡亚热地方性流行于撒哈拉以南非洲,印度,菲律宾,东南亚等地。暴发性流行一般发生在暴雨后。城市流行都是暴发性的。1964年泰国曼谷的一次流行,市区200万人中,约4万人受累。疫区血清流行率(seroprevalence rates)可达90%,提示一次暴发性流行后该区很长时候再无病例出现,是由于群体免疫(herd immunity)消失须假以时日。全球化趋势可能也会使蔓延风险增加。1998—1999年马来西亚的一次暴发性流行,是由于从疫区进入的劳工。接种后潜伏期一般2～3日,但范围是1～12日。

病理生物学

蚊叮后48小时发生剧烈病毒血症,2～3日后消失。出现血凝抑制和中和抗体,病毒血症即被清除。发生皮疹处的皮肤浅层毛细血管可见红细胞外渗,管周成套反应(cuffing)。血小板因病毒吸附而聚集。滑膜炎可能是基孔贡亚病毒对滑膜的直接感染。

临床表现

基孔贡亚热的特征是突发性发热和关节剧痛。体质性症状如发热(可达40℃),寒战,头痛,畏光,眶后痛,结膜充血,咽炎,食欲不振,恶心呕吐,腹痛,淋巴结病,肌痛等,都属常见。起病时常见面部潮红。起病后1～10日,多数病人都有斑丘疹性皮疹出现,位于躯干和四肢,偶亦见于面部和掌跖。皮疹出现

时,发热常暂退,发热再起时,皮疹也再复发,并有瘙痒。孤立性淤点和黏膜出血也有发生,但明显出血者罕见。皮疹消失时可有脱屑。初期急性病可能持续2~3日(范围1~7日)。中断1~2日后,发热又可再起。关节痛为游走性,主要累及手、腕、足、踝等小关节,大关节较少。过去受过损伤的关节,可能受累更重。关节可僵硬而肿胀,但大量渗出亦罕见。多数病例的轻微关节症状可能持续数月。破坏性关节病罕见,可能伴有低效价类风湿因子,故可能是潜含另一无关的炎症性关节病。约10%病人感染1年后出现关节症状。儿童症状较轻,关节痛和关节炎都较轻,持续时间也较短。滑液黏度减低,黏蛋白凝结不良,白细胞数约2000~5000/mm^3。

诊断

基孔贡亚热须与登革热和翁-尼热(O'nyong-nyong fever)鉴别。起病2~4日,可由血中分离基孔贡亚病毒。有些病人由于病毒血症剧烈,急性期血清即能由血凝法检出病毒抗原。现在已有特异性IgM抗体试验,可测时间达6个月以上。病毒血症清除后,即可发生血凝抑制和中和抗体。第3周补体结合抗体阳性,以后1年中缓慢减低。RT-PCR诊断常比病毒培养和抗体试验更为快捷。

治疗和预后

治疗为支持疗法。急性关节炎期间,关节活动可使僵硬减轻。非类固醇抗炎药也有帮助。如无效,可用磷酸氯喹(chloroquine phosphate)(250 mg/d)。

翁-尼热

在乌干达西北阿卡利方言中,O'nyong-nyong是指"关节损坏",翁-尼热是1959年2月在此最先发现的。翁-尼热临床表现与基孔贡亚热相似,病毒抗原性也有相似处。翁-尼热病毒也是披膜病毒科α病毒属成员。

流行病学

1959年翁-尼热病毒出现后,不出2年即蔓延到全乌干达和周邻地区,受累人口约200万。血清学检出率50%~60%,发病率9%~78%。疾病蔓延速度是每日2~3公里。流行后,病毒即不再能检出,直到1978年,才在肯尼亚从不吉按蚊(*Anopheles funestus*)分离到。冈比亚按蚊(*A. gambiae*)也是本病虫媒。血清学研究提示翁-尼热病毒是内生的,但此后病例又再未检出,直到1996—1997年乌干达中南部的一次暴发性流行时。翁-尼热病毒的非人类脊椎动物贮主现仍未详。潜伏期至少8日。

伊-奥病毒(Igbo Ora virus)(igbo ora意为"折翼")血清学特征与基孔贡亚及翁-尼病毒相似。1984年,象牙海岸4个乡村发生发热、皮疹、关节痛和肌痛病的流行,从不吉按蚊和冈比亚按蚊及该病患者分离到此病毒。

病理生物学

有关翁-尼热的病理生物学情况,所知甚少。

临床表现

以多关节痛和多关节炎突发起病。4~7日后,皮疹开始出现,关节症状则已在减轻。皮疹划一,起于面部,向躯干和四肢蔓延,偶至手掌。皮疹持续4~7日后消退。发热不突出,但颈后淋巴结病可甚明显。多数病人都苦于关节痛而不良于行,持续约1周,以后残余关节痛尚可持续数月。

诊断

翁-尼热与基孔贡亚热不易鉴别。分离病毒可作乳鼠脑内注射,可致皮疹、脱毛和发育障碍(running)。特异性血凝抑制和补体结合试验亦已推出。培育的抗基孔贡亚病毒的鼠抗血清,对翁-尼病毒有同样反应,但翁-尼抗血清对基孔贡亚病毒的反应却不佳。

治疗和预后

治疗为对症疗法。除关节痛常持续较久外,似无长期后遗症。

马雅罗热

马雅罗热(Mayaro fever)是以发热、皮疹、关节痛、关节炎为特征的急性热病。马雅罗病毒是1954

年在特立尼达首先发现的。玻利维亚和巴西都有过暴发性流行记录，地方性流行则限于玻利维亚、巴西、秘鲁共同边界的热带雨林区。猴为马雅罗病毒贮主，由热带雨林中趋血蚊属（*Haemagogus*）传播给人。马雅罗病毒也是披膜病毒科 α 病毒属成员。

流行病学

1988 年马雅罗病毒在巴西贝尔特拉（Belterra，Brazil）引起一场暴发性流行。乳胶试验 4000 名接触者中，800 人受感染，临床发病率为 80%。美国已发现有马雅罗病毒感染输入，患者是从巴西－玻利维亚－秘鲁交界处疫区回国的游客。还从路易斯安那的一只鸟中分离到马雅罗病毒，说明北美也面临马雅罗病毒的威胁。

病理生物学

起病第 1～2 日有病毒血症发生。

临床表现

本病特征是发热骤起，并有头痛、头昏、发冷和手足小关节痛。约 20% 病例关节肿胀。一侧腹股沟淋巴结偶见肿大。白细胞常减少。2～5 日后热退，躯干和四肢出现斑丘疹性皮疹。持续约 3 日。

诊断

马雅罗病毒可由血中分离，在 Vero 或 C6/36 细胞中生长。特异性 IgM 捕获酶免疫吸附试验亦已推出。

治疗和预后

康复完全，但有些病人随访 2 月关节痛仍滞留。

罗斯河热病毒（流行性发热性多关节炎）

罗斯河热病毒（Ross River fever virus）是急性起病的热病，特征为皮疹和关节痛。病毒分类为披膜病毒科 α 病毒属。

流行病学

澳大利亚自 1928 年以来即有发热、皮疹流行。已从蚊中分离到罗斯河病毒，与流行性多关节炎（epidemic polyarthritis）有血清学联系，还从澳大利亚流行性多关节炎病人中分离到该病毒，从而证实罗斯河病毒对流行性多关节炎的病原学意义。在巴布亚新几内亚，西新几内亚省（印尼），俾斯麦群岛，罗塞尔岛（巴布），所罗门群岛等人口中，都已作过血清流行率调查。1979—1980 年初，库克群岛也有过一次类似的暴发性流行。韦伯线（Weber's line）是澳洲与亚洲假想的分界线，此线以西未发现罗斯河病毒抗体。澳大利亚热带和温带地区都有地方性病例和流行发生。昆士兰和新南威尔士年发生率特高，与降水量多有关。流行前一般先有大量降水，以后从春到秋，即有病例出现。温带沿海地区血清流行率可能只有 6%～15%，但在墨累瓦利河流域平原地区，可达 27%～39%。昆士兰年发病率是 31.5～288.3/10 万人年。

澳洲东海岸的主要虫媒是警觉伊蚊（*A. vigilax*），南澳盐碱地为弯喙伊蚊（*A. camptorhynchus*），蚊类即在盐碱地繁殖。淡水滋生的虫媒是环吻库蚊（*Culex annulirostris*）。其他伊蚊和常型曼蚊（*Mansonia uniformis*）可能也是虫媒。在太平洋群岛的暴发性流行中，充当虫媒的有波利尼西亚伊蚊（*A. polynesiensis*），埃及伊蚊，警觉伊蚊，环吻伊蚊等。家畜、啮齿动物和有袋动物（marsupials）都可充当中间宿主。

受感染者大多都有症状。虽然男女感染率相似，但现症病人仍以女性为多。儿童感染和发病率比成人低。潜伏期 7～11 日。

巴马黑森林病毒（Barmah forest virus）是 1986 年澳大利亚发现的另一 α 病毒，临床表现与流行性发热性多关节炎相似。

病理生物学

潜伏期早期，即能从单核细胞和巨噬细胞检出罗斯河病毒抗原，但电镜和细胞培养都未检出完整病毒。红斑和紫癜区真皮血管周围有单核细胞浸润，大多是 T-淋巴细胞。紫癜区血管还能见到红细胞外

渗。红斑和青紫皮区上皮细胞以及红斑性皮肤血管周围,都有抗原,但病毒抗原尚未从皮肤发现。滑膜内衬细胞肥大,其下血管增生,单核细胞浸润。以RT-PCR法能检出病毒RNA。滑液细胞计数1500~13 800/mm^3,为单核细胞、有空泡的巨噬细胞和少许中性粒细胞。

临床表现

关节痛常为突发性,1~2日后继以斑疹性、丘疹性或斑丘疹性皮疹,有瘙痒。多数病例都因关节剧痛而功能障碍,关节受累为非对称性,游走性,常见于掌指、指间、腕、膝、踝等处关节;肩、肘、趾、脊椎、髋和颞颌关节亦可受累。关节痛早晨加重,静止一段时间后也加重。约1/3病人有滑膜炎。多关节肿胀和滑膜炎常见。约1/3病人感觉失常或有掌跖痛。还可发生典型腕管综合征(carpal tunnel syndrome)。约半数病人不出4周即可恢复日常活动,虽然多关节痛尚未完全消失。关节症状也能复发,但仍能缓渐消失。不过也有少数关节症状可能持续3年之久。

有些病人的皮疹可能出现在关节症状之前(11日)或之后(15日)。水疱、丘疹或淤点亦偶见,一般见于躯干和四肢,但也可发生在掌跖和面部。皮疹褪后可呈微褐色,或有脱屑。发热轻微或中度,持续1~3日。头痛、恶心、肌痛皆常见。还可有轻度畏光、呼吸症状和淋巴结病。

诊断

血清阴性血清检查罗斯河病毒,可接种于C6/36细胞,再作荧光抗体染色。已有特异性IgM捕获酶免疫法测试,抗体检出时间可达2年。1979年,澳大利亚流行中,患者就诊时抗体已为阳性。但在1979~1980年太平洋岛屿流行期间,症状发生1周后仍为病毒血症,血清学阴性。血清中病毒在0℃~-10℃时能保持稳定约1月。

治疗和预后

治疗为支持疗法。关节痛可用非类固醇抗炎药。预后佳,一般都能完全恢复,少数病人关节症状持续较久。轻微活动似能使关节症状减轻。

辛德毕斯病毒

辛德毕斯病毒(Sindbis virus)可致突发性热病,伴有皮疹和关节痛。在瑞典称为奥克尔布病(Ockelbo disease),芬兰为波哥斯达病(Pogosda disease),俄罗斯卡雷利阿地峡为卡雷利阿热(Karelian fever)。伊蚊、库蚊和脉毛蚊属(*Culiseta*)充当中间宿主,把病毒由鸟类传给人类。辛德毕斯病毒是α病毒原型,用于此属病毒的分子病毒学研究。

流行病学

病毒是1952年从埃及一个名为辛德毕斯的乡村的库蚊分离到的。感染主要限于林区。瑞典、芬兰和卡雷利阿地峡累有暴发性流行;散发性病例和小量突发流行,曾见于乌干达、南非、津巴布韦、中非、澳大利亚等地。户外活动或工作受染风险最大。

病理生物学

皮肤损伤为血管周围出血,淋巴细胞浸润,水肿,区域性坏死等。在无病毒血症的情况下,曾从皮肤水疱分离到病毒。抗病毒IgM可能持续多年,提示辛德毕斯病毒关节炎时,病毒有可能是持续存在,直接作用于滑膜的。

临床表现

起病症状是关节痛和皮疹,二者可能先后出现,相隔数日。关节痛和关节炎累及手足小关节,以及腕、肘、踝、膝等处。脊柱关节偶亦疼痛。肌腱炎常见,如跟腱和指伸腱等。发热常为轻至中度。体质性症状、头痛、疲劳、违和、恶心呕吐、咽炎、感觉异常等也有,但一般不重。斑疹性皮疹一般始发于躯干,以后波及上下肢、掌跖,偶亦至头。斑疹发展为丘疹,极易转为水疱。受压部位包括掌跖水疱形成甚为突出。皮疹消退后,有微褐色改变。掌跖水疱可能成为出血性。恢复期皮疹还能复发。

诊断

起病第1周即有抗体，可由血凝抑制和补体结合试验检出。

治疗和预后

治疗为支持疗法。瑞典和芬兰常有慢性非侵蚀性关节病，约半数病例感染2~5年后仍有关节症状。少数病人症状可延续6年。

推荐阅读

Doggett ST, Russell RC, Clanecy J, et al. Barmah Forest virus epidemic on the south coast of New South Wales, Australia, 1994 ~ 1995; Viruses, vectors, human cases, and environmental factors. J Med Entomol, 1999, 36: 861 - 868.

报道1994—1995年澳大利亚新南威尔士南岸发生的巴马黑森林病毒流行中，有关病毒、虫媒、人类病例和环境因素等的研究。

Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, et al. Fields Virology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

专著：《费氏病毒学》第4版中，有关人类病毒病的分子病毒学、流行病学和人类病毒病临床表现等的论述。

Petersen LR, Marfin AA. West Nile virus: A primer for the clinician. Ann Intern Med, 2002, 137: 173 - 179.

美国所见西尼罗河病毒的综述。

Tesh RB. Arthritides caused by moquito-borne viruses. Ann Rev Med, 1982, 33: 31 - 40.

此文虽似较旧，但对蚊传病毒性关节炎的论述仍很精彩。

Tesh RB. Watts DM, Russell KL, et al. Mayaro virus disease: An emerging mosquito-borne zoonosis in tropical South America. Clin Infect Dis, 1999, 28: 67 - 73.

南美热带地区新发现的蚊传人兽共患病：马雅罗病毒病的流行病学和临床表现。

（冯海燕 译；王小磊，郭累甫，莫凌菲 校）

第377章
侵害中枢神经系统的虫媒病毒

Thomas P. Bleck

由节肢动物媒体传播侵害中枢神经系统(CNS)的病毒,在临床和流行病学上有很多相似处,故放在一起讨论,尽管在病毒正规分类上,并非同属一类。这些病毒一般都有共同的鸟类或小哺乳类贮主,受其感染的蚊类或其他节肢动物吸血时,即可把病毒传播给人(偶亦可至其他大型哺乳动物)。人类疾病大多是亚临床性的;少数为短程热病,类似流感;还有极少病例(一般是极端年龄组的),发生脑膜炎和脑炎。这些疾病反映相关虫媒的日常和季节性特征,但临床医师必须注意了解符合病人流行病学情况的旅游史。

本章讨论的病毒,在遗传学上并非构成一个族类(尽管它们都有一RNA基因组),而是按其传播方式和临床表现的相似性放在一起的,它们中间,有几种能引起出血热,已在第376章中讨论;本章要讨论的,归纳如表377-1;还有很多虫传病毒(arboviruses),也能引起脑炎,但较少见到。每一科(如披膜病毒科)内,主要按血清学复合物及其虫媒分类。

这些病原体,很多在美国都能引起法定传染病(notifiable disease),诊断医师都须依法上报。现在属于这类疾病的有圣路易斯脑炎(SLEn),西尼罗河(WN)脑炎,波瓦生脑炎,东部马脑炎(EEE),西部马脑炎(WEE),加州血清群脑炎等。有关定义和其他资料可上网检索:http://:www.cdc.gov/epo/dphsi/casedef/encephalitis_arboviral_current.htm.

本章讨论的疾病是人畜共患病(zoonoses),即病毒引起的由动物传播给人的疾病。热带和亚热带发生较多,由于传播受生态条件的限制,发生地区常为局部性。诊断须有周密病史,包括与相关脊椎动物和节肢虫媒的接触,年龄,季节,旅游史(含出游地区,接触情况)等。感染须由实验室检查证实。由急性期血清和实验动物全血或组织培养,可以分离到病毒。急性期和3周恢复期血清,以中和、补体结合(CF)、血凝抑制(HI)、荧光抗体和酶联免疫吸附(ELISA)等法检查,也能作出正确诊断。就诊初期,多数病例至少在起病1周内,常能由抗原检查和IgM捕获ELISA作出诊断。治疗为对症疗法,可能包括卧床休息,解热,镇痛等。

控制这类疾病可由切断传播环节着手,包括对动物贮主的预防接种,控制虫媒,防虫宣传等。日本脑炎已有疫苗推出。

病理和发病机制

有两种病理改变,是虫传病毒性脑炎常见的:(1)细胞内病毒感染所致神经元和神经胶质损害;(2)免疫活性细胞进入血管周隙(perivascular space)和脑实质。有些虫传病毒性脑炎还有内皮细胞肿胀和增生,深部脑白质区髓鞘破坏,血管炎等改变。

受感染虫媒叮咬后,病毒即在局部组织和局部淋巴结中复制。病毒入血,即可转移到神经外组织,病毒血症(viremia)的发生和持续时间,决定于它们在神经外组织中复制程度,单核吞噬细胞系统(reticuloendothelial system)对病毒的清除速率,以及体液抗体的出现等。神经外感染部位视病毒而异。很多甲病毒(α病毒)(alphaviruses)和黄病毒(flaviviruses)是侵害横纹肌和内皮,而委内瑞拉脑炎病毒是侵害髓样和淋巴组织。病毒血症期间,神经实质可能受累,但病毒如何越过血脑屏障入侵,此中机制仍未尽悉瞩句。黄病毒是通过嗅上皮进入CNS的。

未成熟脑更易遭受WEE、委内瑞拉马脑炎和加州血清群脑炎等病毒的损害(表377-2)。SLEn主要累及老人;日本脑炎和EEE发生率为双峰性(bimodal):儿童和老人都高。但在疫区,随着年龄增长和免疫性的积累,年龄较大的人对某些病毒的发病率可能减低,而其他病毒所致疾病却可能加剧,此中原委现亦未详。

表 377-1

虫媒病毒所致人类脑病

病毒	虫媒	常见动物宿主	分布地区
披膜病毒科			
α 病毒	蚊类		
东部马脑炎(EEE)	赛蚊,伊蚊,柯奎勒蚊		美国东部和墨西哥湾区,加勒比,南美
西部马脑炎(WEE)	赛蚊,库蚊		美国西部,加拿大
委内瑞拉马脑炎(VEE)	伊蚊,库蚊,鳞蚊,曼蚊		南美,中美,美国佛罗里达州和美国西南部
黄病毒科			
日本血清簇	蚊类		
日本脑炎(JE)	库蚊,伊蚊		东亚和东南亚,印度,澳大利亚
西尼罗河脑炎(WNE)	伊蚊,库蚊等		非洲,中东,北美
圣路易斯脑炎(SLEn)	库蚊		西半球
墨累山谷脑炎	库蚊		澳大利亚
蜱传脑炎类			
中欧脑炎	硬蜱	山羊,绵羊	欧洲,俄罗斯
俄罗斯春夏脑炎	硬蜱		欧洲,北亚和中亚
夸赛纳森森病	距刺血蜱	啮齿动物,食虫动物	印度
鄂木斯克出血热	网纹革蜱	啮齿动物	中亚
波瓦生	硬蜱	松鼠,土拨鼠	北美,俄罗斯
跳跃病	篦子硬蜱	小哺乳动物,羊,鸟类	不列颠群岛
兰加特	硬蜱	啮齿动物	马来西亚,泰国,前苏联部分地区
罗亚欧	伊蚊		
布尼亚病毒科			
布尼亚病毒			
加州脑炎	背点伊蚊,伊蚊	啮齿动物,兔	加州
拉克罗斯脑炎	三列伊蚊	金花鼠,松鼠	美国东部和中西部

鉴别诊断

初期最重要的是虫传脑炎与可治微生物所致急性 CNS 感染的鉴别。早期前驱症状与流感相似。细菌性脑膜炎(特别是早期或经过部分治疗的),感染性细菌性心内膜炎,脑脓肿,硬膜下脓肿,脑血栓性静脉炎等,可能类似病毒性脑炎;脑脊液(CSF)方面,有时改变也相似。其他偶亦可致脑膜炎而与虫传病毒性脑炎相似的感染还有结核,隐球菌病(cryptococcosis),组织胞浆菌病(histoplasmosis),球孢子菌病(coccidioidomycosis),落基山斑疹热,钩端螺旋体病(leptospirosis),恶性疟,旋毛虫病(trichinosis),纳格

表 377-2

美国重要虫传脑炎特征

	东部马脑炎	西部马脑炎	委内瑞拉马脑炎	西尼罗河脑炎	圣路易斯脑炎	加州血清群脑炎
美国每年显症性发病例数	10	0~2 例,多为婴儿	罕见,多为儿童	约3000;大多>40 岁	0~2000;大多>50 岁	10~50,大多儿童
季节	夏末初秋	初夏,中夏	夏	夏,秋	中夏,晚夏	7~9月
病死率	50%~70%;<15 岁儿童及>55 岁成人最高	儿童 3~5%	儿童 35%;老人<10%	14~19%;>70 岁老人:30%	总9%;<20 岁:0,>65 岁:30%	<1%
残留损害	30%~50%,儿童尤多	婴儿 33%	儿童常见	50%,老人多见	老人多见	似罕见
脑脊液改变	细胞数 500~2000;中性粒细胞为主	<500,淋巴细胞为主	<500,淋巴细胞为主	<500,淋巴细胞为主	<500,淋巴细胞为主	<500,淋巴细胞为主

里原虫性脑膜炎(*Naegleria* meningitis),伤寒,莱姆病,支原体肺炎(*Mycoplasma* pneumonia)等。

急性脑膜脑炎也可能是其他病毒引起的,包括疱疹病毒,人类免疫缺陷病毒(HIV),流行性腮腺炎(mumps)病毒,儿童出疹性病毒感染等。提示虫传病毒感染的主要线索是:接触史,社会上有类似疾病出现,夏秋季发生等。肠病毒(enteroviruses)也能在夏秋季节突发流行,但主要症候是无菌性脑膜炎(aseptic meningitis),皮疹和胸痛(pleurodynia)等也有提示作用。单纯疱疹脑炎(herpes simplex encephalitis)在诊断上则不失为一重要难题,但它有有效疗法,故应迅速确定。如有局限性神经症候,CT或磁共振成像(MRI)扫描有局限性改变,或由聚合酶链反应(PCR)法从CSF中检出单纯疱疹DNA,都有助于单纯疱疹性脑炎与虫传病毒性脑炎的鉴别。

罕见情况下,CNS的非感染性疾病如卒中(stroke),亦可与病毒性脑炎混淆。蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage)可致虚性脑膜炎征(meningismus)发热、头痛、神经体征等,类似感染性病因。代谢性脑病的表现,偶亦类似感染性脑炎。其他如累及CNS的肿瘤和肉芽肿性病变以及多种病因未定的疾病如猫抓病(cat-scratch disease),Behcet病,Reye氏综合征,急性多发性硬化,系统性红斑狼疮等,也都是鉴别诊断中必须考虑的。

东部马脑炎①

流行病学

发生率和患病率

人类疾病已甚罕见,美国东部大西洋沿岸各州每年发生的病案已不到10例,常与马疫流行有关(受累动物100~300匹)。暴发性流行一般发生在夏末秋初。人类病例发生数周前,先有马疫,或外来圈养的鸟类突发致死性脑炎流行。加勒比(伊斯帕尼奥拉岛)和南美都有EEE兽疫流行报告。

EEE流行规模虽小,严重性却不容忽视。病死率达50%~70%,15岁以下儿童和55岁以上病人发生和死亡率最高,无性别差异。

传播

温带地区EEE病毒是在野鸟和栖息在淡水沼泽地的黑尾脉毛蚊(*Culiseta melanura*)间循环。马疫与人类相关,是由于传播虫媒扩大到既对马也对人类叮食的伊蚊(*Aedes*)和科奎勒蚊(*Coquilletidia*)所致。

临床表现和病理

病情较急,发展也比其他虫传病毒性脑炎快。突发起病,即有高热、呕吐和嗜睡。24~48小时内,即可出现木僵,昏迷,肌阵挛,广泛性惊厥。自主神经紊乱(流涎过多)可甚突出,呼吸困难和青紫亦常见。儿童面部、眶周或全身浮肿。一般在第1周死亡,幸存病例从第2周开始恢复,进展亦快。前驱病程长,未昏迷的,功能恢复好。残余损害约见于30%~50%病例,常甚严重,儿童尤甚,表现为智力障碍,痉挛性麻痹,放射线像上脑萎缩等。

EEE病人末梢血中白细胞增多常甚突出,不成熟中性粒细胞亦常见。CSF白细胞数500~2000/mm^3(中性粒为主)。细胞总数下降时,中性粒细胞增多仍甚明显。红细胞也有,蛋白含量增高,葡萄糖水平仍正常。

与圣路易斯脑炎(SLEn)和西部马脑炎(WEE)不同,脑明显水肿,充血,炎症反应以多形核白细胞为主。最常受累部位是基底神经节,海马,皮质额叶和枕叶。局灶性血管炎,内皮细胞肿胀,静脉和小动脉血栓形成,髓鞘脱失,坏死,神经元溶解(neuronolysis),噬神经细胞现象(neuronophagia)等,也很突出。

诊断

从血和CSF分离病毒,鲜有成功。以时机大致相当的双份血清检测抗体效价增高的血清学诊断,不

①eastern equine encephalitis(EEE),通作"东方马脑炎",似欠妥,因为一个国家内部的方位,汉语一般是用"东部"或"西部",不会用"东方"或"西方",此处eastern是指美国东部地区而言,故译"东部马脑炎"。同样,"西方马脑炎"也应为"西部马脑炎"。

——校者

失为最实用的诊断方法。由于临床病程很快，急性期血清取样只能间隔2～3日。

脑CT平扫和MRI常有异常改变，提示基底神经节、海马和脑干损伤。

治疗、预防和控制

治疗为支持疗法。主要是控制发热、颅内压、惊厥、气道以及体液和电解质平衡。免疫学治疗虽有尝试，但无对照资料。有一种实验性甲醛灭活的鸡胚细胞培养疫苗，可用于实验室和现场作业人员的保护。适当应用杀虫剂减少蚊类数量对已有或即将发生的暴发性流行可能有益。

西部马脑炎(WEE)

流行病学

发生率和患病率

过去10年中，WEE已鲜有报道。最近的一次流行，是1987年在科罗拉多发生的。流行发生在初夏和仲夏，也可在大雪消融及洪水泛滥之后，有利于蚊类孳生的时候。马类脑炎常在人类病例出现之前。此病主要发生在农村社区，发生率男高于女，而以婴幼儿最重。病死率3%～5%。隐性与显性感染之比也与年龄相关，1岁以下婴儿为1:1；1～4岁儿童为58:1；14岁以上>1000:1。南美也有WEE病毒。阿根廷的马疫流行也与人类疾病相关。

传播

WEE病毒在野鸟和环跗库蚊(*Culex tarsalis*)间循环。人类和鸟感染都是环跗库蚊所致，引起低度(或不能检出)病毒血症，但不能使传播链延续。温带到冬季传播即告终止。

临床表现和病理

一般以流感样热病起始，如发热，头痛，违和，肌痛等，持续1～4日。继以嗜睡，畏光，呕吐，颈项强硬等，神经受累很快即可发展到木僵，昏迷，惊厥等。轻瘫，脑神经缺失，震颤，反射异常等亦可见到。致死病例于昏迷后1～2日死亡。幸存病例恢复也很突然而迅速。但约1/3幸存婴儿残留智障，小脑损害，舞蹈徐动症(choreoathetosis)，痉挛性麻痹等。病情顽固，急性期发生过惊厥的儿童，更易留下长期神经后遗症。成人恢复虽可延续甚久，但很少留下客观后遗症。先天性感染已被证实，可使神经受到严重进行性破坏。

白细胞增多并常核左移。CSF白细胞数<500/mm^3，初为多核，后为单核性；蛋白含量增高，一般90～110 mg/dL。

患婴脑病理检查可见实质破坏严重。急性病后数月或数年死亡的儿童，脑中很多区域都有囊样大损害。较大儿童和成人的急性WEE，有局灶性坏死和管周成套反应(perivascular cuffing)，主要发生在基底节和丘脑，大脑白质深部也能见到。

诊断

由血液或CSF分离病毒几乎从未成功。可由适当间隔(10～14日)的双份血清，以血凝抑制(HI)，荧光，CF，ELISA，或中和抗体效价增长等法作出诊断。ELISA由血清或CSF检出IgM抗体，也能作出印象诊断。

治疗、预防和控制

WEE尚无特异疗法。支持疗法与EEE相似(见前)，在鸡胚细胞培养中生长的实验性甲醛灭活疫苗，已用于实验室工作人员的保护，其他人员无需作此接种。面临流行威胁或已发生流行时，应建议居民穿防护服，用驱虫剂，注意门窗屏障，凌晨、午后和夜间蚊类活动频繁时，减少户外活动。公卫方面，可喷撒针对虫媒(环跗库蚊成虫)的杀虫剂。

委内瑞拉马脑炎(VEE)

血清学检查已发现VEE有6个抗原亚型(Ⅰ～Ⅵ)。Ⅰ、Ⅲ亚型还有几种抗原变型。引起人类和马疫流行的，是亚型ⅠAB和ⅠC。在佛罗里达，亚型Ⅱ引起马疫和人类散发病例。20世纪60年代有了作为生物战争武器而传播VEE病毒的方法；VEE流行特别是人、马若同时发病，可能是一次生物性攻击而

不是天然发生的疫病。

流行病学

发生率和患病率

1973年以前,大规模马疫流行,大约每5~10年在委内瑞拉、哥伦比亚、厄瓜多尔和秘鲁等国出现一次,动物受累以万计,死亡率高达40%。与此伴随的人类发病率也很高,临床病例达32 000人。以后此病静止数年,近十年来,又再出现。委内瑞拉和哥伦比亚最近一次暴发性大流行是1995年发生的,人类病例在85 000以上。

主要症候是自限性流感样疾病,发生脑炎的只占感染者的4%,主要是15岁以下儿童。亚临床感染罕见。5岁以下脑炎患儿的病死率约35%,但年龄更大的,死亡率<10%。实验室感染常见于接触病毒或感染动物而未做预防接种的工作人员。

传播

兽疫流行期间,多种蚊类包括伊蚊、鳞蚊(*Psorophora*)、曼蚊(*Mansonia*)等属都能传播亚型ⅠAB和ⅠC。马类是主要病毒血症性宿主。人类病例的咽分泌物中可有病毒,但人际间通过接触或气雾吸入而传播的情况,在流行病学上并无重要意义。

VEE病毒群的其他成员,如佛罗里达的亚型Ⅱ的地方性兽疫传播涉及库蚊和林区小啮齿动物与有袋类动物(marsupials)。人类疾病是散发的,也较罕见。

临床表现和病理

潜伏期2~5日后,突发起病,发热发冷、不适、头痛等,继以肌痛、恶心呕吐,偶有腹泻。查体可见发热,心动过速,结膜充血,有些为非渗出性咽炎。急性病一般于4~6日消失,恢复期症状,可能持续约3周。有时为双相病程,即短程缓解后,症状再现,从起病至此,也不过1周。

有些病人有轻微CNS受累症候(畏光,嗜睡,意识错乱等),此外即为典型流感表现。发病时,可见严重脑炎症候,如脑膜病征,癫痫发作,震颤,木僵,昏迷,痉挛性麻痹,反射异常,脑神经麻痹,中枢性呼吸衰竭等。严重病例将留下神经损害的后遗症,妊娠早、中期感染的孕妇,可使胎儿发生脑炎和夭亡。

末梢血白细胞计数常减低,分类淋巴和中性粒细胞都减少;也可能总数正常而淋巴细胞相对减少。有CNS病征的患者,CSF细胞数可达500/mm^3,以淋巴细胞为主。血清乳酸脱氢酶和天冬氨酸转氨酶水平都可增高。

CNS的病理改变是水肿,充血,脑膜和血管周围炎症,脑内出血,神经元变性,血管炎等。此外,肝细胞变性和坏死,广泛性淋巴细胞匮乏和滤泡坏死,间质性肺炎等也很常见。胎儿先天性感染时,脑组织广泛性大片坏死,出血,脑质吸收而致积水性无脑畸形(hydranencephaly)。

诊断

与其他虫传病毒性脑炎不同,VEE病毒可在起病3~4日时由血液、咽拭子或咽洗液中分离到。但血清学诊断常更实用,可取间隔适当的双份血清,以HI,CF,ELISA,中和试验,或IgM免疫测定等法检测。

治疗、预防和控制

尚无特异疗法,脑炎病人为支持疗法。以亚型ⅠAB制备的实验性减毒活疫苗,可用于成年实验室工作人员。疫苗能对亚型ⅠAB及其关系最密切的ⅠC提供牢固免疫,但对其他异源性VEE病毒保护作用不全。对马的有效预防接种,可以防止人疫和兽疫的流行。但对已发生的流行,可供立即采用的措施只有喷洒杀虫剂,减少传染性蚊类成虫的数量。

日本脑炎(JE)

病原和流行病学

日本脑炎(JE)病毒可使马发生临床脑炎的兽疫流行。此病遍及亚洲,包括日本,朝鲜,中国(含台湾),冲绳,越南,菲律宾,缅甸,马来西亚,孟加拉,印度东部和南部,斯里兰卡,泰国,印尼等。每年发病在30 000例以上。在温带是夏季病,而热带全年皆有散发。以热带北部边缘地区发生的流行最多。主要见于农村,患者男多于女。高发区成人70%以上能检出抗体,发病的主体是15岁以下儿童。但在无高流行性免疫背

景的地区(如印度北部),各年龄组都能受累。日本学龄儿童已从专为此年龄组推行的免疫接种计划获得保护,因此脑炎病人转以老人突出。儿童中临床隐性和显性感染之比 >500:1,随着年龄增长而减低,驻韩美国军人的比例估计为25:1。病死率似约25%。

临床表现和病理

JE的临床症候是发热骤起,并有头痛和胃肠症状。不出24小时,即有脑膜刺激症候发生,第2或3日,继以激惹,意识障碍,惊厥(儿童尤甚),肌肉强硬,Parkinson征,共济失调,震颤(粗大),非随意性运动,脑神经缺失,轻瘫,深腱反射亢进,病理反射等。消瘦和脱水常甚突出。轻型病例1周后即可退烧,起病2周内,神经症候即可消失。但严重病例的高热、进行性神经功能失常、昏迷以至死亡,一般发生在病程的第7~10日。约25%病例恢复期延长,常有永久性后遗症。这些病人急性期常有心肺并发症。持续高热,屡发或长时间惊厥,CSF中蛋白含量高,有Babinski征,早期发生呼吸抑制等,都提示预后不良。胎儿经胎盘感染JE病毒以致死亡亦有报道。

后遗症发生率与急性期病情轻重相关。幼儿最易发生,像智障,情绪失稳,舞蹈徐动症,震颤,Parkinson征,自主神经功能紊乱,麻痹,精神改变等,约见于75%病例。

本病早期末梢血即有白细胞增多和中性粒细胞增多。CSF常有细胞数增多,蛋白含量增高,但葡萄糖量仍正常。

神经病理改变与圣路易斯脑炎相似(见下文)。

诊断

从血流分离到JE病毒的情况很少。病情发展至死的病例,约1/3能从CSF检出病毒,但幸存病例很少检出。起病后第1周有HI和中和抗体出现,第2周有CF抗体出现。但因与其他黄病毒的交叉反应,使血清诊断难以作出。3/4以上病人住院期间能以免疫测试法从血清或CSF中检出IgM抗体。

JE病人MRI可见基底神经节、丘脑和大脑皮质局部有水肿,还可能在这些部位见到出血。脑膜增强者亦有之。

治疗、预防和控制

治疗为支持疗法(见EEE)。无对照试验提示干扰素-α治疗有效,但也有一份随机试验证明无任何功效。日本推出一种部分提纯的灭活鼠脑疫苗,用于学龄前和学龄儿童,安全有效。还有一种日本疫苗,可用于拟去高危地区旅游的美国公民。这种灭活疫苗需用3剂,约需1月才能取得保护,因此面对正在发生的流行,实无能为力。杀虫剂减少虫媒数量,有助于制止暴发性流行。猪免疫接种也不失为辅助性控制方法。

西尼罗河热和脑炎

1999年以前,西尼罗河(WN)病毒还只限于东半球。1937年最初从乌干达分离到,与日本脑炎(JE)和圣路易斯脑炎(SLEn)病原关系密切。WN病毒在北美意外出现,并迅速波及北美各地,2002年报告已达3000例以上(彩页5图377-1,图377-2)。临床病情改变也出人意料:1996年以前,西尼罗河热主要以短暂的流感样疾病出现,有时有皮疹,但神经症候很少见。以后在罗马尼亚、以色列和北美发生的流行所作序列分析表明病毒可分两类,从北美、欧洲、以色列、西非、印度、俄罗斯和澳大利亚分离到的病毒是一类,而由撒哈拉以南非洲和马达加斯加分离到的病毒是另一类。

病毒传播涉及蚊和野鸟,哺乳动物方面,人类偶为末期宿主。蚊媒种类不一:中东和非洲是遍在库蚊(*Culex univittatus*),尖音库蚊(*C. pipiens*),凶小库蚊(*C. molestus*);乌干达是梅塔曼蚊(*Mansonia metallicus*);亚洲是三带喙库蚊(*C. tritaeniorhynchus*);北美虫媒可能是尖音库蚊,致乏库蚊(*C. quinquefasciatus*),黑须库蚊(*C. nigripalpus*),环跗库蚊(*C. tarsalis*)等,带有此病毒的蚊类至少还有25种。疫区人类感染常见,青年人60%以上已有抗体,提示儿童中隐性感染或未归类热病高度流行。感染无性别差异。输血和器官移植所致感染亦已为近来研究所证实。

临床表现

经过1~6日潜伏期后,起病常急骤,无前驱症

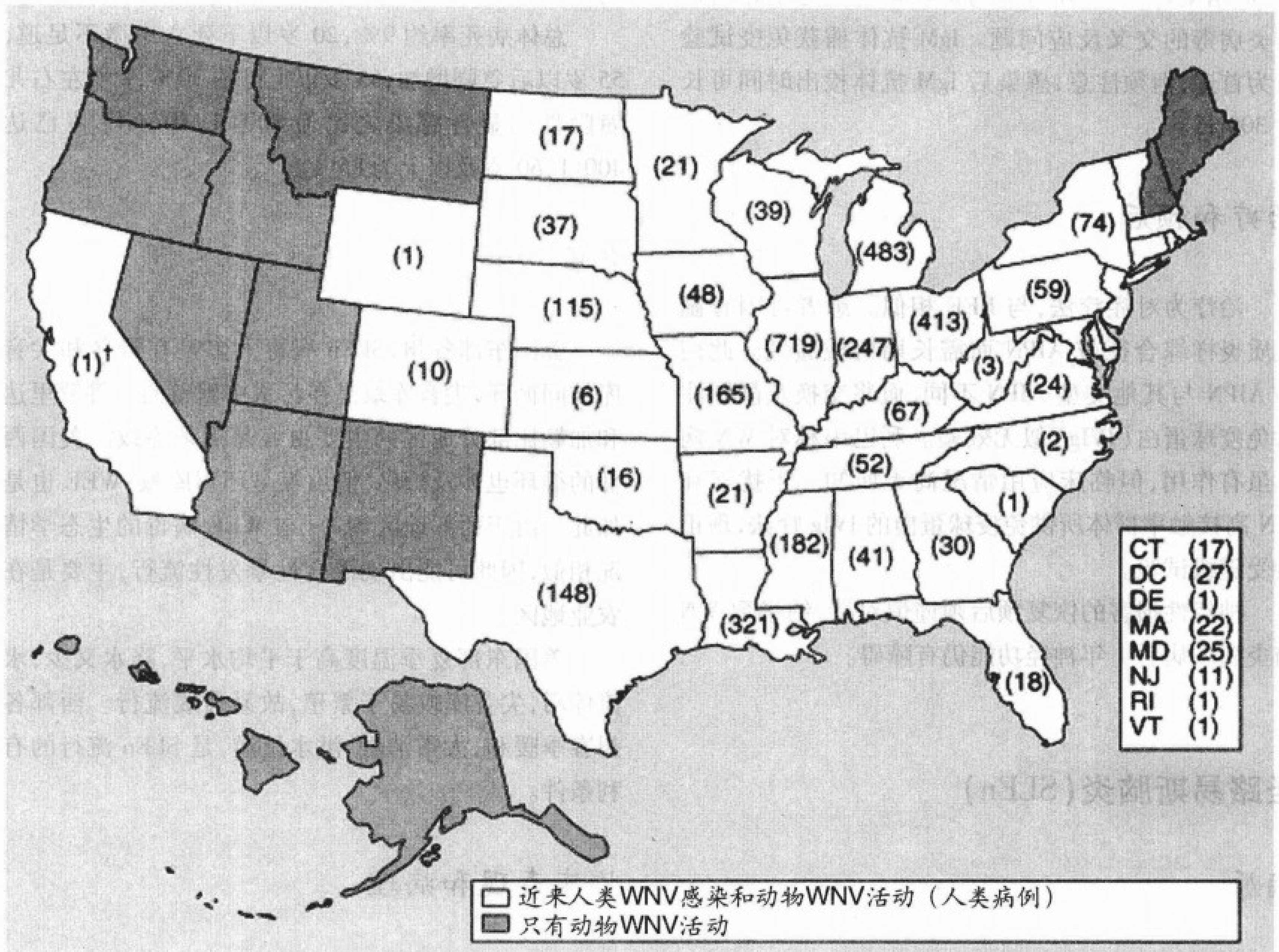


图377-2 2002年美国西尼罗河病毒活动情况。加利福尼亚报告只含人类WN活动。CT＝康涅狄格；DC＝哥伦比亚特区；DE＝特拉华；MA＝马塞诸塞；MD＝马里兰；NJ＝新泽西；RI＝罗得岛；VT＝佛蒙特。（由 Centers for Disease Control and Prevention. West Nile virus activity ——United States. October 31—November 6, 2002. MMWR, 2002, 51: 999－1000.）

候。体温很快攀升至38.3℃～40℃，约1/3病人有寒战。症状包括嗜睡，剧烈额痛，眼痛，肌痛，腹痛，背痛等。少数病人诉咽干，食欲不振，恶心。咳嗽亦常见。检查可见面赤，结膜充血，舌有苔。全身淋巴结病曾是过去流行时的突出症候，现已不常报道。肝脾偶有轻度肿大。体温曲线为双相性。灰红色斑丘疹性皮疹以上肢和躯干为主，起病第2～5日出现，但现在也较少见，数小时后即可消失，也可能持续至热退，但无脱屑。疱疹性损害罕见。80%病例病情持续约3～5日。

感染还能引起无菌性脑膜炎和脑膜脑炎，特别是在老人中。过去10年来，CNS病发生率在几次流行中都有增加，看来是病毒的侵袭性和神经毒性确有增加所致。CSF检查可见淋巴细胞增多（$<1800/mm^3$），蛋白含量也有一些增高，WN病毒能引起一种类似脊髓灰质炎的综合征，下肢运动神经元功能失常突出，它可单独出现，亦可与脑膜炎偕发。这些病人中，有些可因长期（也许是永久性）通气衰竭，而需机械通气。还曾见到 Parkinson 综合征，一般可于数月后缓解。急性炎症性多神经病（AIPN；即 Guillain-Barré 综合征）也有报道。其他罕见并发症有心肌炎，胰腺炎，肝炎等。恢复期常延续甚久，数周中疲乏症状都很突出。淋巴结肿大也须数月才能消失。实验室检查可见白细胞增多；经典性描述的白细胞减少已较少（现在所见病例中只约10%～15%）。

西尼罗河热病人，起病第1日约3/4能从血液中分离到WN病毒。病毒血症逐渐减轻，持续约5日。但WN病毒性脑炎病人发生病毒血症似较少，从CSF分离到病毒的也较少。约半数病例能以RT-PCR法，从CSF检出病毒RNA。血清学诊断也有很多测试方

法，但结果评估时，须考虑与黄病毒特别是圣路易斯脑炎病毒的交叉反应问题。IgM 抗体捕获免疫试验虽为首选，但须注意，感染后 IgM 抗体检出时间可长达 300 日。

治疗和预后

治疗为对症疗法，与 EEE 相似。患者可因脊髓灰质炎样综合征或 AIPN 而需长期机械通气。此病的 AIPN 与其他类型 AIPN 不同，血浆交换及静脉注射免疫球蛋白（IVIg）似无效验。利巴韦林对 WN 病毒虽有作用，但临床应用情况尚无所知。干扰素和 WN 高接触率群体所供免疫球蛋白的 IVIg 疗法，现正接受随机试验。

神经性损害的恢复预后须谨慎对待，约半数 WN 脑炎病人病后 1 年神经功能仍有障碍。

圣路易斯脑炎（SLEn）

病原

SLEn 病毒属黄病毒科，与 JE、墨累谷脑炎和 WN 等病毒抗原关系密切，还与黄热病及登革热病毒有关。美国东部由尖音库蚊所致流行的病毒株，与西部各州环跗库蚊传播的地方性病毒株是不同的。

流行病学

发生率和患病率

SLEn 病毒西半球各地都有，但流行只见于北美和加勒比某些岛。在流行年度里，美国报告的已知病原的脑炎，80% 都是这种病毒引起的。在 1990 年最后一次流行中，约 2000 例主要发生在俄亥俄 - 密西西比河流域城乡结合区以及得克萨斯与佛罗里达中部和东部。美国西部也有小量突发流行事件。7 月到 9 月一般是由蒸腾（transpire）导致流行的，温暖地区如佛罗里达，发生时间可能较后。此前曾与登革病毒接触并取得免疫的，对临床 SLEn 可能有一定程度的保护作用。

总体病死率约 9%，20 岁以下死亡率微不足道，55 岁以后急剧增加，65 岁以上已约 30%，9 岁左右儿童隐性与显性感染之比为 800:1，10～49 岁已达 400:1，60 岁及以上为 85:1。

传播

美国东部各州，SLEn 病毒大多是在野鸟和尖音库蚊间循环，尖音库蚊是在污水中繁殖的。佛罗里达和加勒比部分地区的主要虫媒是黑须库蚊。美国西部的循环也涉及野鸟，但虫媒是环跗库蚊；WEE 也是如此。由于西部地区 SLEn 与 WEE 病毒的生态学情况相似，因此可能出现混合性暴发性流行，主要是在农业地区。

美国东部夏季温度高于平均水平，降水又少，水流停滞，尖音库蚊易于繁殖，故易造成流行。西部各州春季暖和，大雪消融，洪水泛滥，是 SLEn 流行的有利条件。

临床表现和病理

已发现 3 种综合征：发热头痛，无菌性脑膜炎，脑炎。潜伏期 4～21 日，此后即以历时不一的非特异性症状起病，包括发热（38℃～41℃），头痛，违和，嗜睡，肌痛，咽痛等。此后即可继以急性或亚急性出现的脑膜炎或脑炎症候，也可能二者都有。恶心、呕吐，畏光皆常见。约 25% 病例有神经系统改变。最重要的是锥体外束异常和意识改变。其他如脑膜刺激征，脑神经缺失（特别是面神经），反射异常，震颤，肌阵挛性颤搐（myoclonic twitching），眼球震颤，共济失调等。运动失常不多见，感觉改变尤为罕见。癫痫发作约见于 10% 病例，像持续高温 40℃～41℃一样，都是提示预后不良的朕兆。颅内压明显增高征也不常见。AIPN 偶与 SLEn 偕发，急性期和恢复期都相重合。终归死亡的病例，约半数是在起病第 1 周病故的，80% 都在起病后 2 周内死亡。

无并发症的 SLEn 病人，末梢血中性粒细胞中度增多并左移。CSF 压力增高，蛋白亦稍高，糖量正常。细胞数增多，可达 $500/mm^3$，早期以中性粒细胞为主，

数日内转以淋巴细胞居多。血清肌酸激酶,天冬氨酸转氨酶,醛缩酶等水平常见增高。脑电图常为多形性δ活动,以额区和颞区最为突出。常能由脑电图描记到癫痫发作。CT扫描正常,但MRI可能发现深部结构如黑质(substantia nigra)水肿。约1/3病例有低渗透压性改变(hypo-osmolality),可能是抗利尿激素分泌失当综合征(syndrome of inappropriate antidiuretic hormone)所致。

生殖泌尿系症状如尿频、尿急、尿失禁、尿潴留以及镜下血尿、脓尿、蛋白尿、血尿素氮增加等皆常见。以荧光技术能由尿沉渣中细胞检出SLEn病毒抗原,还能以免疫电镜法(immunoelectron microscopy)从尿中检出病毒样颗粒。

恢复期综合征如软弱,疲困,神经质,震颤,激惹,难以入睡,精神抑郁,注意力不集中,头痛等,约见于30%~50%老人,80%可望在3年内消失。

死亡病例的病理改变也只限于镜下改变。软脑膜炎(leptomeningitis)为淋巴细胞性炎症。实质性改变为淋巴细胞性管周成套反应,细胞性小结形成,神经元变性等。

诊断

SLEn病毒很少能从急性期血液和脑脊液中分离到。血清学诊断须由抗体效价改变作出。HI,荧光法,ELISA,中和试验等,都能在起病第1周内检出抗体,此后2周内抗体继续增高。起病后10~20日,出现补体结合(CF)抗体。早期快速诊断,可以ELISA检查血清和CSF中IgM抗体。以前接触过登革热、WN及其他相关黄病毒的人,血清学检查可能发生交叉反应。RT-PCR法诊断特异性更高,但敏感性难以肯定。

治疗、预防和控制

治疗为支持疗法。SLEn尚无疫苗。监测病毒在虫媒和鸟类宿主中活动情况,确定人类感染风险,启动虫媒控制措施。已发生暴发性流行时,只能以防止蚊类叮咬,喷药减少受染蚊类成虫数量的方法,进行控制。

墨累谷脑炎和罗西欧脑炎

墨累谷脑炎(Murray Valley encephalitis)和罗西欧脑炎(Rocio encephalitis)的发病机制和临床表现都与JE相似,病原黄病毒也很接近。墨累谷脑炎在澳大利亚和新南威尔士的墨累及达林河谷(Darling River valley)有过小量流行。此病毒地方性流行于澳大利亚北部和新几内亚,由鸟-蚊循环保存。罗西欧脑炎在巴西圣保罗州已有过1000例以上的流行。

蜱传脑炎

病原

脑炎是由一组6种抗原性相关的蜱传黄病毒引起的。它们是:波瓦生(Powassan),蜱传脑炎(tick-borne encephalitis;TBE),跳跃病(louping ill),夸赛纳森林病(Kyasanur Forest disease;KFD),鄂木斯克出血热(Omsk hemorrhagic fever;OHF),蓝盖特(Langat)等病毒。KFD和OHF都以出血热为其突出症候(第376章),但脑膜脑炎也在疾病谱之列。TBE病毒有两个亚型(中欧脑炎和俄罗斯春夏脑炎),可由血清学检查区分,生态学条件不同,对人类的毒力亦异。波瓦生和跳跃病病毒,分别是北美和不列颠群岛的脑炎罕见病原。这些病毒在血清学上很易与蚊传黄病毒鉴别,但在组内则可发生交叉反应。

蜱传脑炎(TBE)

蜱传脑炎(TBE)见于欧洲(包括东欧和乌克兰)、斯堪的那维亚南部,以及俄罗斯远东地区的夏季,这也是虫媒数量最多的时段。每年报告数百至2000例以上,发病率每10万居民中约20例。隐性感染常见。主要累及20岁以上成人,最易受蜱侵扰的林区居民风险最高。此病在欧洲较轻(病死率1%~2%),远东则甚重(病死率20%~25%)。

欧洲TBE虫媒是篦子硬蜱(*Ixodes ricinus*),远东

是全沟硬蜱(森林硬蜱)(*I. persulcatus*)。蜱媒也是病毒贮主。幼蜱寄生小啮齿动物,春夏二季对病毒血症宿主起扩增作用。大脊椎动物(山羊,绵羊,牛)是蜱的若虫和成虫宿主。饮用未经巴士德法消毒的羊乳或奶酪的家庭和人群,可能发生暴发性流行。

欧洲 TBE 一般(不是一概)为双相病程,接触后 7~14 日起病,先以流感样症候持续 1 周,以后暂告缓解数日,又突发无菌性脑膜炎或脑膜脑炎。后者常为良性经过,但也能发生严重麻痹,脊髓炎,脊髓神经根炎(myeloradiculitis),延髓型病变等。恢复期常很长,严重病例可能残留麻痹。

远东 TBE 突发起病,可有发热,头痛,胃肠症状等,很快即有感觉抑制,昏迷,惊厥,麻痹等出现。延髓性麻痹(bulbar paralysis)和颈髓炎常见。致死病例常死于起病后第 1 周,幸存者也常有麻痹残留,特别是上肢和肩带的下运动神经元麻痹,反映脊髓受累。也有发生无菌性脑膜炎和轻型脑炎的。慢性类型的 TBE 也有报道,患者在起病 1 年后或更长时间,出现临床和病理的活动性病变。

约 20% TBE 病人 MRI 可见基底神经节、丘脑和脑干水肿。脊髓 MRI 可见前角细胞损害,符合临床检查时的下运动神经元软弱。

TBE 病人早期有可能从血中分离到病毒。利用 HI,CF,中和或 ELISA 技术,可以作出血清学诊断。

治疗为支持疗法(见 EEE)。东欧和前苏联对高危群体(农林工人和军人)接种 TBE 疫苗。澳大利亚全民免疫接种,已使此病的发生大为减少。在 TBE 高发区,可用防护服和驱蚊剂,防止与蜱接触。

跳跃病脑炎

跳跃病在苏格兰、北英格兰和爱尔兰引起羊脑炎(偶亦见于牛,马,猪),人类也有散发病例。病毒由篦子硬蜱和多种宿主(包括小哺乳动物,地栖鸟类〈如松鸡〉,可能还有羊)保存。临床表现类似欧洲型 TBE。

波瓦生病毒脑炎

波瓦生病毒脑炎(Powassan virus encephalitis)在美国东北和加拿大东部,已有小量病例确诊,病死率约 50%。该病毒与动物病无关。波瓦生病毒传播周期涉及科氏硬蜱(*I. cookei*),马氏硬蜱(*I. marxi*),可能还有其他蜱类,以及哺乳动物特别是啮齿动物和肉食动物。波瓦生脑炎的特征是发热和非特异性症状,继以脑炎症候,常甚严重。病后可能残留麻痹。末梢血象和 CSF 改变与它型黄病毒性脑炎相似。

加利福尼亚血清群脑炎

病原

布尼亚病毒科(布尼亚病毒属)加利福尼亚血清群至少有 4 个成员:拉克罗斯(LaCrosse),加州脑炎,詹姆斯敦峡谷(Jamestown Canyon),雪鞋野兔(snowshoe hare)等病毒,都能引起脑炎。加州脑炎病毒见于美国西部的加州,新墨西哥州,渥太华,得克萨斯等地,迄今还只见到 3 例人类病例。拉克罗斯病毒则分布较广,见于美国东半部和加拿大南部,主要是人类病原体。詹姆斯敦峡谷病毒和雪鞋野兔病毒与美国中北部和加拿大散发的人类脑炎有关。中国和前苏联也有加州血清群病毒所致人类疾病的报告。

流行病学

发生率和患病率

加州血清群脑炎是地方性而非流行性疾病,患者分散或小量群集性发生在疫区。每年约有 70~115 例报告,一般是在七至九月发生,高峰在八月。病毒主要侵害 15 岁以下生活在农村或市郊的少年,落叶硬木丛林为其住地特征。中北部各州发生最多,儿童急性 CNS 感染中,约占 20%。还已发现夏季屡发的局灶性病毒活动"热点"(社区,甚至后院)。病死率 <1%。隐性/显性感染之比估计不一,从 26:1 到 157:1 不等。

传播

拉克罗斯病毒虫媒是三列伊蚊(*Aedes triseria-*

tus),在林中树洞和人工容器(主要是废弃物)中都能繁殖。它还是拉克罗斯病毒的贮主。野生啮齿动物(松鼠,金花鼠)也在传播环中,为病毒血症宿主。人类是因受感染蚊类叮咬而发病。

传播詹姆斯敦峡谷病毒的蚊类是普通伊蚊(*A. communis*),刺棒伊蚊(*A. stimulans*),三列伊蚊等,可能还有按蚊。鹿是主要脊椎动物宿主。

临床表现

加州血清群病毒感染的临床表现是非特异性热病,无菌性脑膜炎,脑膜脑炎。最初是发热,头痛,咽痛,胃肠症状,1~3日内即有神经症候出现。轻型病例起病第3日出现CNS症候,7~8日内即可消失。较重病例起病24小时内即有神经症候出现,一般表现为全身性癫痫发作,颅内压增高,意识改变等,持续时间也更长。急性期脑炎可极剧烈,所幸本病几乎皆为自限性,极少死亡。问题是永久性后遗症尚未解决。很多学者认为残留的心理问题,情感脆弱,运动过度(hyperkinesis),幼稚症(infantilism),强迫行为,视听障碍等,都是拉克罗斯病毒感染引起的。偏瘫和持续性惊厥类障碍也有报道。

末梢血白细胞计数增多,以多形核白细胞为主,并有左移。CNS细胞数可达500/mm^3(淋巴细胞),蛋白含量正常或稍高,糖量正常。脑电图为广泛性δ和θ慢波活动。与皮质破坏或局限性癫痫发作有关的局灶性δ波活动也常见。

CNS的组织病理学特征,与其他病毒性脑炎性质相似,但小脑、延脑和脊髓无炎症性损害,可能是拉克罗斯病毒感染的一大特征。

诊断

急性期不能从血液和CSF检出病毒。最佳诊断方法是急性期和恢复期双份血清,以对流免疫电泳(counterimmunoelectrophoresis)、HI、CF、荧光、ELISA和中和试验等法作抗体测定。最实用也是最敏感和可靠的方法是以拉克罗斯病毒抗原和IgM抗体捕获ELISA作HI试验。CSF和脑组织中病毒RNA,可以RT-PCR法检出,不过试验的敏感性仍未肯定。

与其他虫媒病毒性脑炎不同,加州血清群脑炎病人脑MRI成像可见颞叶有类似单纯疱疹性脑炎时的损害。

治疗、预防和控制

治疗为支持疗法。加州脑炎尚无疫苗,但以DNA为基础的疫苗研究前景似被看好。虫媒控制法对本病作用仍未肯定。如发现病毒反复活动的"热点",应清除三列伊蚊滋生灶,特别是要注意引流或清除积水(如废弃器皿和庭院缸盆等),填死树洞。父母要注意限制儿童接触和使用驱蚊药。

推荐阅读

Campbell GL, Marfin AA, Lanciotti RS, Gubler DJ. West Nile virus. Lancet Infect Dis, 2002, 2:519-529.
有关目前对西尼罗河病毒及其他疾病认识的精彩评述。

Mertz GJ. Bunyaviridae: Bunyaviruses, phleboviruses, nairoviruses, and hantaviruses. In Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG (eds). Clinical Virology. 2nd ed. Washington DC: ASM Press, 2002, pp 921-948.
专著:《临床病毒学》第2版中有关布尼亚病毒科4种病毒的讨论,包括布尼亚病毒,白蛉热病毒,内罗毕病毒,汉坦病毒等。

Monath TP, Tsai TF. Flaviviruses In Richman DD, Whiley RJ, Hayden FG (eds). Clinical Virology. 2nd ed. Washington DC: ASM Press, 2002, pp 1097-1152.
同上专著中有关黄病毒的讨论。

Shlim DR, Solomon T. Japanese encephalitis vaccine for travelers: Exploring the limits of risk. Clin Infect Dis, 2002, 35:183-188.
讨论为旅游者接种日本脑炎疫苗的得失问题。

Solomon T, Dung MM, Wills B, et al. Interferon alpha-2a in Japanese encephalitis: A double-blind placebo-controlled trial. Lancet, 2003, 361:821-826.
干扰素在日本脑炎中应用甚多,作者等的双盲安慰剂对照试验证明干扰素治疗结果并不比安慰剂好。

Solomon T, Vaughn DW. Pathogenesis and clinical features of Japanese encephalitis and West Nile virus infections. Curr Top Microbiol Immunol, 2002, 267: 171 – 194.

日本脑炎和西尼罗河病毒感染的发病机制和临床表现现有很多类似处。

Tsai RF, Weaver SC, Monath TP. Alpha-viruses. In Richman DD, Whiteley RJ, Hayden FG (eds): Clinical Virology. 2nd ed. Washington DC: ASM Press, 2002, pp 1177 – 1210.

病毒学专著中有关 α 病毒的评述。

Wurtz R, Paleologos N. LaCrosse encephalitis presenting like herpes simplex encephalitis in an immunocompromised host. Clin Infect Dis, 2000, 31: 1113 – 1114.

免疫缺陷宿主的拉克罗斯脑炎与单纯疱疹脑炎相似，作者强调颞叶内侧局灶性脑炎，不一定都是单纯疱疹病毒所致。

（冯海燕 译；王小磊，郭累甫，莫凌菲 校）



第378章
真菌病绪论

Carol A. Kauffman

概说

真菌(fungi)的特征是不活动,大多需氧,无叶绿素,以孢子繁殖的微生物。在这个庞大王国内,对哺乳类确有致病作用的实不到0.1%。真菌是真核生物(eukaryotes),因此结构和生理都比细菌复杂,治疗也更困难。致病真菌细胞膜的主要组分是麦角固醇(ergosterol),与人类细胞膜中有胆固醇(cholesterol)相似。抗真菌药大多作用于细胞膜,因此可因毒性反应和药物相互作用造成严重副作用,也是不足为奇的。但与哺乳动物细胞不同,真菌还有细胞壁,一般由甲壳质(chitin)、葡聚糖(glucans)和甘露蛋白质(mannoproteins)构成。细胞壁对抗真菌药是吸引靶,估计会使药物毒性大为减轻。

真菌能对人类构成多种感染,从角质层的浅表感染到危及生命的脏器侵袭。浅表真菌病(superficial mycosis)包括引起皮癣的皮肤癣菌(dermatophytes),如足癣(tinea pedis)("运动员足")和体癣(tinea corporis),以及引起花斑癣(tinea vesicolor)的酵母样微生物。皮下真菌病一般只对组织发生局部侵袭,孢子丝菌病(sporotrichosis)就是最好代表。但在免疫抑制宿主,感染也偶见扩散。侵袭性真菌病又可分为地方性和机遇性两种情况,前者是健康宿主因接触外界真菌而发生的病变,后者所致严重感染,几乎只见于免疫抑制宿主(表378-1)。

地方性真菌病

地方性真菌病如组织胞浆菌病(histoplasmosis),芽生菌病(blastomycosis),球孢子菌病(coccidioidomycosis),副球孢子菌病(paracoccidioidomycosis)等,虽由不同真菌所致,但有几种共同的重要特征,当然在其他方面仍有很大不同。这些真菌都有双态性(dimorphic),在外界环境中是真菌,是"霉"(molds),在组织中则是酵母菌(yeasts),是小球体(内孢囊)(spherules)。它们各有不同的生态小境(ecological niche),感染与接触外界环境中菌丝体(mycelium)或霉相直接相关。它们堪称真正的病原体,因为能对正常宿主构成感染。感染轻重既决定于接触(受染)程度,也决定于宿主的免疫状态。这些微生物都能被吸入,易由血流播散,还能在多年后再次激活。在临床症候上虽有很多重合,但也不乏自身的特征。

地方性真菌病与很多累及肺、皮肤和其他脏器的常见细菌感染相似,以致临床上面对地方性真菌病都未想到这项诊断,特别是在非地方性流行情况下发生时。近几十年来,由于旅游和休闲活动的增多,患者往往在非地方流行区发病。一位曾在亚利桑那过冬的退休老人,因发热、头痛和视觉症状前来就诊,而在俄亥俄工作的医生,可能从未见过球孢子菌病,但他必须想到这种真菌感染能引起慢性脑膜炎。同样,一位住在西雅图的获得性免疫缺陷综合征(AIDS)病人,

表378-1
最常见系统性真菌病及其病原微生物

疾病	真菌病原
地方性真菌病	
芽生菌病	皮炎芽生菌
球孢子菌病	粗球孢子菌
组织胞浆菌病	荚膜组织胞浆菌
副球孢子菌病	巴西副球孢子菌
孢子丝菌病	申氏孢子丝菌
机遇性真菌病	
曲霉病	曲霉
念珠菌病	念珠菌
隐球菌病	新型隐球菌
接合菌病(毛霉病)	根真菌,毛真菌等

童年是在阿肯色州度过的,过去20年来未回过该州,却可因播散性组织胞浆菌病活化而出现发热、肝脾大和全血细胞减少等症候。

机会性真菌病

真菌感染成为住院和免疫缺损病人发病和死亡主要原因的情况正在增多。几乎所有这些感染,都是由正常宿主不会发生严重病变的真菌引起的。这些被称为机会性真菌(opportunistic fungi),包括酵母样微生物和丝状真菌。

最常见的机会性感染是念珠菌病(candidiasis)。念珠菌是人类胃肠和生殖泌尿道以及皮肤的正常菌丛。其他机会性真菌大多也是环境中正常都有的,感染是由于吸入或接种传染性形式。最常见的非念珠菌有属于曲霉属(genus *Aspergillus*)和接合菌纲(class *zygomycetes*)的丝状真菌以及新型隐球菌(*Cryptococcus neoformans*)。但是很多过去非致病真菌,在明显免疫抑制宿主中引起感染的报道也在增多,包括暗色和色素真菌如离蠕孢霉属(*Bipolaris*),弯孢霉属(*Curvularia*),外瓶柄霉属(*Exophiala*),瓶真菌属(*Phialophora*),还有无色素真菌如类青真菌属(*Paecilomyces*),镰刀菌属(*Fusarium*)等。新型隐球菌是亲神经性,主要引起脑膜炎,有时也向其他脏器播散。

真菌感染的诊断

最实用的诊断方法,视地方性真菌病而异,但一般说来,从活检样本中以组织病理学方法证明真菌,是最快捷的诊断方法,特别是对危重病人,病原物体外生长即可确诊。血清学检查可用于组织胞浆菌和球孢子菌病的诊断,而组织胞浆菌抗原酶免疫测定法,尤其适用于AIDS病人播散性组织胞浆菌病的诊断。

机遇性真菌的侵入性感染,诊断常非易事。另一方面,念珠菌是正常菌丛组成部分,非无菌部位如痰培养有此物生长,一般只是移生现象(colonization)。但血培养时生长,即使是已有广泛性播散,也只见于约50%病例。检查念珠菌抗体、抗原或代谢物,现知临床应用特异性和敏感性都嫌不足。同样,丝状真菌在外界环境中无所不在,故其生长可能只是反映污染,而播散性感染病人取样送检,又常无此物生长。除了对新型隐球菌多糖荚膜有一极为敏感和特异的胶乳凝集试验外,目前还没有抗原或抗体试验有助于这些机遇性真菌感染的诊断。以组织病理学方法证明机遇性真菌对组织的入侵,是一种重要诊断方法,特别是那些病情危重的病人。

抗真菌药

现有抗真菌药有以下几类:作用于真菌细胞壁麦角固醇的多烯类(polyenes),氮二烯五环类(唑类)(azoles);作用于胞壁葡聚糖的棘白菌素(echinocandins),以及作用于真菌DNA与RNA合成的氟胞嘧啶(flucytosine)等(表378-2)。还有几种新药也已获准应用,包括一种全新类别的推出,估计今后通过研究,还会解决协同用药问题,以作用于真菌细胞的不同靶位。

多年来两性霉素B(amphotericin B)被认为是优于其他所有抗真菌制剂的"金标准"。但两性霉素B的毒性,仍旧是应用时的一大缺陷。多数病人用药后都有一定程度肾毒性,与输注有关的反应极为常见,且可能很重。两性霉素脂类制剂是为减轻母药毒性而专为开发的,现在共有3种制品:微脂粒两性霉素B,两性霉素B脂质复合体,两性霉素B胶体溶液。三者组成、药物学参数、推荐剂量和毒性都不相同,也不同于常

表 378-2

治疗系统性真菌病的抗真菌药

药物	作用机制	主要副作用
多烯类 AmB 脱氧胆酸 微脂粒 AmB AmB 胶体溶液 AmB 脂复合物	与麦角固醇结合,增加胞膜通透性,促使细胞成分外逸,导致细胞死亡	肾毒性,贫血,发冷,发热,恶心等;脂类制剂肾毒性较轻,输注毒性大多也较轻
唑类 酮康唑 伊曲康唑 氟康唑 伏立康唑	通过胞膜中去甲基酶,阻断麦角固醇的合成(细胞色素P-450依赖性)	肝毒性,恶心,药物相互作用 抑制睾酮和肾上腺激素(酮康唑最重)
丙烯胺类 特比萘芬	抑制角鲨烯环氧化酶,阻断麦角固醇合成	恶心,肝毒性,皮疹
氟化嘧啶类 氟胞嘧啶	转化为5-氟尿嘧啶;抑制RNA和DNA合成	骨髓抑制,肝毒性,恶心
棘白菌素类 卡泊芬净	阻断胞壁中β葡聚糖合成	输注时潮红

AmB = 两性霉素 B。

规两性霉素 B。但这些制剂费用不菲,因此一般只在常规两性霉素 B 治疗后或已有肾功能障碍时选用。但是难治性感染时所需两性霉素 B 剂量较大,还有些情况如骨髓移植受体,其他肾毒药物的应用在所难免,也都需选用脂类制剂。

现有 4 种唑类药物可供系统应用,即酮康唑(ketoconazole),伊曲康唑(itraconazole),氟康唑(fluconazole),伏立康唑(voriconazole)。它们通常都被认为是抑真菌剂,但最新唑剂对某些丝状真菌有杀真菌作用。唑类毒性因其对真菌细胞麦角固醇与对哺乳动物细胞胆固醇的结合的特异性不同而异。酮康唑由于毒性较大,吸收不良,作用谱有限,现已应用不多。对大多数地方性真菌病来说,伊曲康唑都是唑类药物中的首选,还可用于几种机遇性真菌所致感染和很多浅表皮肤真菌感染。最初推出的伊曲康唑胶囊,主要缺点是吸收不良,但较新的口服混悬剂和静脉注射制剂有助于这个问题的解决。

氟康唑现有口服和静注制剂,常用于念珠菌、新型隐球菌、粗球孢子菌和其他几种机遇性真菌等不同感染的治疗。氟康唑药学特征极佳,但作用谱是唑类药物中最窄的,如对曲霉即无功效。

伏立康唑现有口服和静注两种制品,是最新唑类药物。作用谱广,包括一切念珠菌和新型隐球菌,对曲霉和另几种丝状真菌有杀真菌作用。伏立康唑的药学特征亦极佳。

所有唑类药物都在不同程度上与细胞色素 P450 的不同酶相互作用,因此药物相互作用很大。拟用这类药物中任何一种时,都要想到发生药物相互作用的可能。所有唑类药物还有发生肝毒作用的可能,故用药期间须追查肝酶,以对这种可能性作出评估。

还有一种药物也能干扰麦角固醇合成,即丙烯胺(allylamine)类的特比萘芬(terbinafine)。本品主要用于皮肤癣菌感染,但有时亦可与它药合用,治疗严重机遇性真菌感染。

卡泊芬净(caspofungin)是最先获准用于人类的棘白菌素类药物。棘白菌素的作用是抑制真菌细胞壁的β-葡聚糖合成,对念珠菌(可能还有曲霉)为杀真菌剂,但对新型隐球菌无效,卡泊芬净还只有静脉注射剂型,毒性估计也会很小。

氟胞嘧啶(flucytosine,5-fluorocytosine)是口服氟化嘧啶制品,在体内转化为 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil),干扰真菌 RNA 和 DNA 合成,主要用于隐球菌病和念珠菌病的治疗。但因很快发生耐药性,因此须与另一药物合用;还须注意监测血清水平,因它可能发生与剂量相关的骨髓抑制。

推荐阅读

Dismukes WE, Pappas PG, Sobel JD. Clinical Mycology. New York: Oxford University Press, 2003.
临床真菌学的权威论著。

(冯海燕 译;郭累甫,莫凌菲 校)



第 379 章
组织胞浆菌病

Carol A. Kauffman

定义

组织胞浆菌病(histoplasmosis)是美国最常见的地方性真菌病。感染大多是自限性的,但它也能引起严重急性肺和播散性感染,以及慢性肺和播散性感染。荚膜组织胞浆菌荚膜变种(*Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*)是一种温度性二态真菌。在外界温度<35℃时,它以真菌出现,产生分生孢子(conidium),有结节性大分生孢子(tuberculated macroconidia)和小分生孢子(microconidia),前者可用于实验室鉴定,后者可能就是传染形式。在组织中35℃~37℃时,荚膜组织胞浆菌转变为2~4 μm的细微卵形酵母,通过芽殖(budding)增生,寄生于巨噬细胞。非洲组织胞浆菌是由不同亚种(杜氏变种,var. *duboisii*)所致,临床表现亦异。

流行病学

组织胞浆菌病虽已见于世界各地,但主要是北美和中美洲疾病。荚膜组织胞浆菌地方性流行于密西西比和俄亥俄河谷,并向圣劳伦斯盆地发展。东部几个州个别地区,还有分散的小疫源地。土壤、洞穴和废弃建筑物中,鸟类和蝙蝠粪便浓度高,组织胞浆菌大量增殖。生活在荚膜组织胞浆菌流行区的人,每年都有成千上万的人受感染。多数病例都是散发的,不清楚感染源于何处。点源性暴发性流行(point-source outbreak)已有充分报道,涉及人数,少则4、5人,多至10万,与土壤、顶楼、桥梁、谷仓破坏,拆毁废弃建筑,装卸鸟粪,洞穴探险(spelunking)等有关。

发病机制

小分生孢子吸入肺泡,引起局限性肺感染。中性粒细胞和巨噬细胞吞噬微生物,此时已进入酵母期;在巨噬细胞内仍能存活,并被带到肺门和纵隔淋巴结,又由血流播散到各处网状内皮系统。受到感染的正常宿主可能大多有过这样的播散,但未发生症状。数周后,被荚膜组织胞浆菌抗原特异性致敏的T细胞,激活巨噬细胞,后者才能杀死胞内真菌。组织胞浆菌病是消灭胞内病原体时,细胞免疫所起关键作用的最好说明,而发生严重感染的病人,大多都是免疫缺陷宿主,也就不足为奇了。

发病程度决定于吸人的分生孢子数,也决定于宿主的免疫反应。晚期人类免疫缺陷病毒(HIV)感染病人,细胞免疫系统不能控制病原微生物,吸入少量分生孢子,也能发生严重肺感染,或发展为急性显症性播散性组织胞浆菌病。健康者吸入大量分生孢子,也能发生危及生命的严重肺感染,如在旧建筑物内实施爆破,或在侵染深重的洞穴探险,即可遭遇这种情况。

曾有组织胞浆菌病的人,还可发生重复感染,这种情况几乎都是在深重接触时发生的。但复感一般不像初次感染时那样严重,因为还有初发时残留的免疫性。隐性感染再活化,见于细胞免疫缺陷病人,如在地方流行区长大但已多年未返回该地的人发生的组织胞浆菌病。

临床表现

急性肺组织胞浆菌病

感染荚膜组织胞浆菌的人,大多都无症状。有症

状的肺感染,病情一般也是自限性,受感染数周后症候出现,表现为发热、发冷、疲劳、干咳、前胸不适、肌痛等。关节炎或关节痛常伴有结节性红斑,约见于5% ~10% 急性肺组织胞浆菌病患者。胸片可见斑片性大叶或结节性多叶浸润。

急性肺组织胞浆菌病的鉴别诊断包括皮炎芽生菌(*Blastomyces dermatitidis*),肺支原体(*Mycoplasma pneumoniae*),军团菌(*Legionella* spp),肺衣原体(*Chlamydia pneumoniae*)等所致肺炎。如肺门或纵隔淋巴结肿大,即应充分考虑组织胞浆菌病。最难鉴别的是急性肺芽生菌病,因为地方流行区二者既有重合,户外活动史也常相似,甚至放射线征也是相似的。

荚膜组织胞浆菌感染深重和免疫抑制宿主,急性肺组织胞浆菌病可能危及生命。发热骤起,发冷、虚脱、气促、咳嗽突出,胸片可见肺有网状结节性浸润,患者可能很快陷于呼吸衰竭境地。

慢性肺组织胞浆菌病

慢性空洞性肺组织胞浆菌病是进行性、致死性组织胞浆菌病,几乎只见于慢性阻塞性肺病的老年人。症状有发热,疲劳,纳差,消瘦,咳嗽咯脓痰,咯血等。胸片一般可见一侧或双侧性上叶浸润,下叶有多处空洞和广泛纤维化。还可发生支气管胸膜瘘和气胸。慢性肺组织胞浆菌病与结核、其他真菌性肺炎(特别是芽生菌病和孢子丝菌病)以及非结核性分枝杆菌感染等,无论症状、体征还是放射线征等都很相似。

肺组织胞浆菌病并发症

感染消散时,纵隔和肺门淋巴结常钙化,多年后可能侵蚀进入支气管,引起咯血,咯出支气管石(broncholiths)。肉芽肿性纵隔炎(granulomatous mediastinitis)是罕见综合征,特征是纵隔淋巴结炎症延续和坏死。淋巴结肿大,很易由胸片见到,CT 扫描可见中心性坏死,并向周邻组织侵袭,包括食管、气管、血管等。虽然未经治疗症状亦常消失,但阻塞性症候仍可甚重,淋巴结肿大亦可持续多年。

纤维化纵隔炎(fibrosing mediastinitis)是组织胞浆菌病罕见但可能致死的并发症,特征是宿主对感染作出纤维增生过度的不适当反应。食管、气道、上腔静脉、肺动(静)脉阻塞,可致进行性右心衰竭和呼吸功能障碍。胸片可见纵隔增宽,CT 扫描则能揭示纵隔组织侵袭和阻塞程度。

心包炎是对周邻组织胞浆菌病作出的局限性炎症反应。未作抗真菌治疗,只用抗炎药物,病人也能立即作出回应。血流动力学影响虽不常有,对心包积液仍应引流,真正发展到缩窄性心包炎的实很少见。

播散性组织胞浆菌病

显症性播散性组织胞浆菌病大多发生在免疫抑制病人,像 CD4 计数 <150/μL 的获得性免疫缺陷综合征(AIDS)病人,婴儿,血癌病人,器官移植受体,接受皮质激素治疗期间等,发生急性播散性组织胞浆菌病的风险都是最大的。临床症候有发冷发热,纳差,消瘦,低血压,呼吸困难,肝脾大,皮肤黏膜损害等。全血细胞减少,胸片是弥漫性肺浸润,弥散性血管内凝血(DIC),急性呼吸衰竭等也很常见。以上症候,与任何细菌或病毒所致脓毒症都无从区别。AIDS 病人的鉴别诊断包括巨细胞病毒,播散性鸟分枝杆菌复合体感染,结核等。

慢性进行性播散性组织胞浆菌病是致死性病变,主要见于无已知免疫抑制的中年和老年人。临床表现为发热,盗汗,消瘦,纳差,疲劳等。患者呈慢性病容,肝脾大,皮肤黏膜常有溃疡,少数病人有肾上腺功能减退。血沉加快,碱性磷酸酶增高,全血细胞减少,胸片上弥漫性网状结节性浸润等,都属典型改变。患者常以原因不明性发热就诊。粟粒性结核、淋巴瘤和结节病皆须排除。

播散性感染时,几乎任何脏器都有受累的报道。如有原因不明性低血压,低钠和高钾血症,须注意排除肾上腺功能减退。腹部 CT 可见肾上腺明显增大。中枢神经系统受累,可以脑膜炎出现,或为磁共振成像时的局灶性损害,以 AIDS 病人较多。皮肤损害也以 AIDS 病人较多,为丘疹、脓疱或溃疡性损害。组织胞浆菌心内膜炎是播散性感染的罕见形式。

疑为眼组织胞浆菌病

脉络膜炎(choroiditis)所致失明,被认为是组织胞浆菌病所致,是依据患者曾在组织胞浆菌地方流行区住过,荚膜组织胞浆菌素(histoplasmin)皮试阳性作出的,而非由眼查到病原微生物。所谓组织斑(histo spots),也不是眼荚膜组织胞浆菌活动性感染

症候,不应据此即以抗真菌药治疗。

诊断

组织胞浆菌病的确诊试验是培养有组织胞浆菌生长。遗憾的是,此物在体外生长,可能要长达6周时间。组织取样,支气管肺泡灌洗液,痰,血等,都可用于培养。有播散症候的病人,最好以溶解-离心(分离管)系统做血培养;骨髓和肝活检物在播散情况下也常能获得荚膜组织胞浆菌。如诊断上有肺组织胞浆菌病的考虑,送检时须通知实验室,以便选用特异培养基,减少共生性真菌的生长。一旦发现真菌生长,立即可以荚膜组织胞浆菌特异性DNA探针迅速鉴定。

急病患者应由组织活检注意追索2~4 μm卵形芽殖酵母,从而尽快作出印象诊断。但常规组织染色法不能显示细微的酵母,活检取样必须以乌洛托品银(methenamine silver)或过碘酸-雪夫(periodic acid-Schiff)染色法处理。播散型病例,骨髓、肝、皮肤和黏膜皮肤损害常能发现很多病原微生物。急性播散性感染病人,末梢血Wright染色也能见到微生物。慢性肺组织胞浆菌病及肉芽肿性纵隔炎病人,肺和淋巴结活检也能检出病原。但痰和支气管肺泡灌洗液细胞学检查发现真菌则不多见。

血清学检查在某些类型组织胞浆菌病的诊断中能起到重要作用。现在已有补体结合(CF)法(利用两种不同抗原)和免疫扩散(ID)法。ID比CF特异性高,但CF试验比ID更为敏感。感染后CF抗体常以低效价保持多年。血清学检查往往是确诊急性肺组织胞浆菌病的最重要诊断方法。因为这种类型的组织胞浆菌病,培养常为阴性。CF效价增长4倍,CF效价>1:32,或ID法有M沉淀带出现,都可诊断。这些试验对慢性肺及播散性组织胞浆菌病的诊断也极实用,但免疫抑制病人很少适用,因为他们不能产生抗体反应。纵隔淋巴结病时,血清学检查的确诊作用较差,须由组织活检证实。淋巴瘤,结核病,结节病(sarcoidosis),以及其他真菌感染等,CF试验可能出现假阳性,而它们都能以纵隔肿块出现。

酶免疫法检查尿和血清中荚膜组织胞浆菌多糖抗原,诊断AIDS病人的播散性感染,极有助益。尿中检出抗原的敏感性高于血清。治疗收效,抗原即不能测得,故抗原持续存在,提示活动性感染。但抗原测试对肺组织胞浆菌病的意义较差,因为他们中间尿或血清有抗原检出的,只约20%。此法检查特异性极高,交叉反应只见于少数芽生菌病(blastomycosis)、副球孢子菌病(paracoccidioidomycosis)和青霉病(penicilliosis)时。

荚膜组织胞浆菌素皮试意义不大。地方性流行区成人大多皮试阳性,因为此前他们与该真菌已有过接触。还能与其他真菌感染发生交叉反应,特别是芽生菌病;严重组织胞浆菌病时,皮试常为阴性。皮试抗原还能使CF抗体效价出现增高假象。

治疗

美国真菌研究组和传染病学会已公布组织胞浆菌病治疗原则。[●]轻型和中型组织胞浆菌病,首选药物是伊曲康唑(itraconazole),危及生命的严重感染则为两性霉素B(amphotericin B)。氟康唑(fluconazole)作用较差,应考虑为二线药物。酮康唑(ketoconazole)因毒性大于伊曲康唑,故已为二线药物。

肺组织胞浆菌病

急性肺组织胞浆菌病一般不做治疗,因为很多时候都是在症状消失后才作出诊断的。但如4周后尚有症状,可用伊曲康唑治疗,每日200 mg,用药6~12周。所有与暴发性流行相关的严重组织胞浆菌病和一切免疫抑制患者,都应给予治疗。初治可用两性霉素B每日0.7~1 mg/kg,收到良好效验后,可继以伊曲康唑口服。一切慢性肺组织胞浆菌病都应作抗真菌治疗。最好是用伊曲康唑,200 mg每日1~2次,共12~24月。如用两性霉素B,总量须达30~35 mg/kg.

显症性肉芽肿性纵隔炎病人,建议试用伊曲康唑6~12月,虽然疗效尚无资料可资证实。手术切除造成梗阻症状的淋巴结可能有益。纤维化性纵隔炎病人,抗真菌治疗也许徒劳无益。但由于此病病情每况愈下,也不妨以伊曲康唑试用数月。手术治疗死亡率很高。血管阻塞时,管内支架可能有助。

播散性组织胞浆病

所有显症性播散性组织胞浆菌病患者,都应接受抗真菌治疗。只有轻至中度症状的急性播散性疾病

和大多数慢性进行性播散性组织胞浆菌病患者,都可以伊曲康唑治疗,200 mg 每日 2 次。总疗程 12 月,一般即足,但对慢性进行性病变,应由病人临床情况决定。AIDS 病人在以伊曲康唑每日 2 次治疗 12 周后,可改为伊曲康唑每日 1 次的长期抑制疗法。

中重和重度症状的免疫抑制病人,应以两性霉素 B 治疗,每日 0.7 ~1 mg/kg。多数病人在病情改善已能口服药后,可改为伊曲康唑治疗。如决定只用两性霉素 B,总量应为 35 mg/kg。有些病人包括干细胞和实体脏器移植受体和正用肾毒药物或已有肾衰竭的病人,应选用两性霉素 B 的脂质制剂。

预后

急性肺组织胞浆菌病一般是自限性疾病。需要治疗的病人,经抗真菌药物治疗,一般都能迅速奏效。但慢性空洞性肺组织胞浆菌病时收效常差,主要是肺和基础病变深重所致。播散性组织胞浆菌病即使是晚期 AIDS 病人,抗真菌治疗一般也能立即收效。年龄较大病人的慢性进行性播散性组织胞浆菌病,疗效出现虽较慢,但一般仍能收到完全效果。

A 级论证文献

❶Wheat J, Sarosi G, McKinsey D, et al. Practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis. Clin Infect Dis, 2000, 30: 688 - 695.
组织胞浆菌病实用治疗原则。

推荐阅读

Cano M, HAjjeh RA. The epidemiology of histoplasmosis: A review. Semin Respir Infect, 2001, 16: 109 - 118.
有关组织胞浆菌病流行病学的优秀综述。

Wheat LJ. Laboratory diagnosis of histoplasmosis: A reveiw. Semin Respir Infect, 2001, 16: 131 - 140.
本文着重讨论各种诊断试验在组织胞浆菌病中的应用。

Wheat LJ, Connolly-Stringfield PA, Baker RL, et al. Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: Clinical findings, diagnosis and treatment, and review of literature. Medicine (Balt), 1990, 69: 361 - 374.
AIDS 病人播散性组织胞浆菌病综述,包括临床表现,诊断和治疗等。

Wheat LJ, Kauffman CA. Histoplasmosis. Infect Dis North Am, 2003, 17: 1 - 19.
有关组织胞浆菌病的综述。

(冯海燕 译;郭累甫,莫凌菲 校)

第 380 章
球孢子菌病

John N. Galgiani

定义

球孢子菌病(coccidioidomycosis)是西半球某些沙漠地区球孢子菌引起的系统性真菌病(表 380-1)。

病原

粗球孢子菌(*Coccidioides immitis*)和波氏球孢子菌(*C. posadasii*)都是二形性真菌(dimorphic fungi),由核糖体基因同源性分类为子囊菌(ascomycetes),营养状态时,有真隔的菌丝体(mycelia)成熟,产生节分生孢子(arthroconidia),单个细胞的直径约 2 ~ 5 mm。感染后节分生孢子增大为小球(spherule),直径达 75 mm,内部分隔而成内孢子(endospore)。小球破溃,内孢子袋释出,在感染组织中产生更多小球体,如排出体外,即转化为菌丝体。

流行病学

美国土壤中有球孢子菌发现的地区是亚利桑那沙漠,加州中部峡谷,其他州如新墨西哥和得克萨斯州的一些地区,以及中部和南部的某些地区。地方性流行区与气候学上的索诺兰沙漠生物带(Sonoran life zone)相当,特征是降水量少,冬天严寒,湿度低。雨季时菌丝体在地表下发育,土壤干燥时生成节分生孢子。旱季时感染率最高,特别是土层受到暴风雨袭击或建筑设备破坏时。污染棉球及其他污染物可把感染带到疫区以外地区,所幸这种情况还是很少发生的。肺感染的人对人传播尚无报道,因此无需隔离防范。美国疾控中心已将粗球孢子菌列入生物恐怖主义可能利用的名单。

发生率和患病率

在流行最强烈地区,年度感染风险一般是 3%,也就是每年约有新感染者15 万人。而在非寻常性剧烈接触如考古点和疫区战争情况下,大多数人只要经历数日,就能受感染。美国新感染 60% 以上都是在亚利桑那,因为菲尼克斯(Phoenix)和图森(Tucson)都是人口增长快的地区。

发病机制和病理

吸入节分生孢子到达终末细支气管层面,几乎都会引起球孢子菌感染。真菌增生引起肉芽肿性炎症

表 380-1

球孢子菌病的临床特征和治疗

特征	说明
病原真菌	粗球孢子菌和波氏球孢子菌
主要地区分布	西半球下索诺兰沙漠地带,包括亚利桑那州部分地区,加利福尼亚州,新墨西哥州,得克萨斯州西部,中美和南美洲
主要感染途径	呼吸道(吸入节分生孢子)
主要病变部位	肺最常见;蔓延至皮肤、骨、脑膜和其他内脏者虽罕见,但甚严重
免疫缺陷宿主机会性感染	T-淋巴细胞缺陷或接受大剂量皮质激素治疗的患者,常致弥散性肺炎和广泛扩散性感染
多数病人的首选药物	无并发症的肺炎无需抗真菌治疗;进行性感染可用氟康唑或伊曲康唑
备用药物	两性霉素 B(特别是弥漫性肺炎或迅速进行性感染);酮康唑,伏立康唑

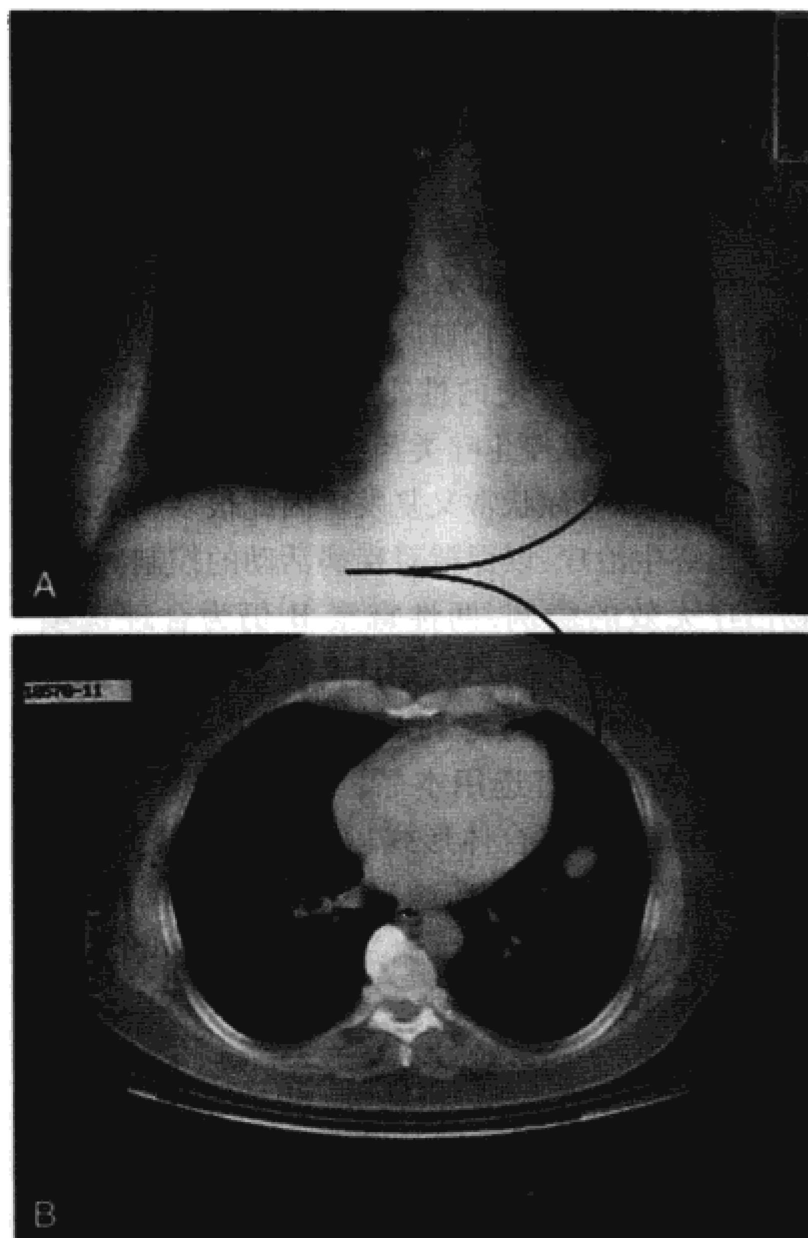


图380-1 A:球孢子菌病所致良性结节(箭头)。B:A中结节的CT影像(箭头)。

和急性炎症,前者涉及完整小球体,后者涉及嗜酸性粒细胞增多,则与小球破裂有关。局灶性肺炎常伴有同侧肺门淋巴结病,其次是感染向气管周围、锁骨上和颈淋巴结等处蔓延。其他部位的损害则是血源性播散所致,大多在初发感染后2年内彰显。虽有不到1%的感染发生进行性播散,但多达8%的人是自限性感染,以无症状脉络膜网膜瘢痕出现,提示亚临床感染可能是很多的。感染后数周内,正常即有牢固的T细胞免疫发生,以制止真菌繁殖,促使炎症消散,防止今后再次感染。但感染也可能是在损害未被清理的情况下受控的,这样当宿主细胞免疫削弱时,蛰伏的感染又会活化,或发生二次感染。

临床表现

每3例感染中,至少有2例只能由球孢子菌抗原皮肤过敏试验确定。患者一般都以自限性肺综合征出现。但也有少数病人发生感染并发症或进行性感染,涉及症候很广,成为临床医生的处理难题。

原发性肺感染

接触后5～12日发生症状,通常如发热,干咳,胸膜炎性胸痛等非特异性症候。多关节痛而无明显积液亦常见,即所谓"沙漠风湿症"(desert rheumatism)。偶有皮肤症候;如短程非瘙痒性斑丘疹性皮疹,多形性红斑(erythema multiforme),或结节性红斑(erythema nodosum)。这些关节和皮肤症候都是循环中免疫复合物或其他免疫现象所致,而非真菌播散。胸片可无异常,亦可有肺段或大叶性浸润。肺门淋巴结病常甚明显。肺周胸膜渗漏,一般无需治疗即可消失,但胸膜活检培养常有球孢子菌生长。末梢血白细胞分类,嗜酸性粒细胞增多常甚突出,血沉亦常加速。症状可能持续数周才见好转,但疲惫等可能还会持续数月。

原发性肺病能产生多种后遗症。最常见的是发生肺结节(图380-1),一般直径1～4 cm,距肺门约5 cm内。球孢子菌结节本身虽于人无损,但因外观类似恶性肿块而引人关注。为此一般都做经皮穿刺或切除。肺球孢子菌病的另一后果是浸润处空洞形成(cavitation),约见于5%肺炎病例。空洞大多是孤立性薄壁空洞,位于上叶紧靠胸膜处。疾病、咯血及周邻浸润也偶见。空洞还可伴有足菌肿(mycetoma),系粗球孢子菌本身或其他真菌移生所致。少数情况下,空洞破溃,形成脓气胸(pyopneumothorax),而且常常是球孢子菌感染的最初症状,一般发生在素称健康的青年人。但胸片常能发现胸膜腔有一气液平面,这点常有助于本病与自发性气胸的鉴别。治疗以手术切除空洞为佳。最不常见的肺并发症是持续性纤维空洞性感染,但可发展至使两肺受累。

肺外播散

免疫抑制病人如获得性免疫缺陷综合征(AIDS),淋巴瘤,妊娠末3月妇女等情况时,感染常播散至肺外。但有些病人并无内在基础病变,也未显示对其他感染的易感性增高,但也发生播散性感染。播散性损害的最常见部位是皮肤(丘疹或皮下脓肿),关节(特别是膝),骨(包括椎骨),基底性脑膜等处。这些感染可能是单个也可能是很多损害,临床表

现为亚急性或慢性。广泛性免疫抑制病人,球孢子菌感染可能更易呈暴发性,真菌血症(fungemia)可由血培养和肺弥漫性网状结节性浸润获悉。肾和膀胱虽很少受累,但由于短暂真菌血症过程或向前列腺局灶性播散,尿浓缩标本仍可能检出粗球孢子菌。但与组织胞浆病不同,球孢子菌病时胃肠道很少受累。

诊断

从临床送检标本中发现球孢子菌,即可确诊。直接检查呼吸道标本或组织,小球体为球壁折光、内部机化的大型结构,组织学检查时苏木精-伊红、银或过碘酸-Schiff 染色,也能见到这些特征。但革兰染色不能见到小球体。培养时,第 1 周内即常有菌丝生长,利用 DNA 探针(全套器材已有商品供应)即可对球孢子菌种类迅速做出鉴定。以肺炎起病而呼吸道分泌物量稀少,以及脑膜炎病人以脑脊液(CSF)送检等情况下,球孢子菌菌种鉴定可能不易。

球孢子菌感染通常是因血清检出特异性抗体而作出印象诊断的,感染发生第 1 周内,一般即能以免疫扩散法检出沉淀素型抗体。以后常有补体结合(CF)型抗体出现。定量测定时,CF 抗体一般以感染波及甚广时最高,感染受控时减低。诊断球孢子菌脑膜炎主要须从 CSF 检出 CF 抗体,同时结合其他改变如白细胞增多,CSF 中蛋白含量增高,葡萄糖含量减低等综合考虑。

治疗

抗真菌治疗对原发性无并发症感染作用如何,尚有争议。因为治疗是否能使症状历程缩短或使并发症发生概率减少,都未作过临床研究。但对进行性病变,治疗价值则是清晰可见的。由于很多球孢子菌感染都是慢性的,初期治疗常为唑类药物口服,如酮康唑(ketoconazole),氟康唑(fluconazole),伊曲康唑(itraconazole)等,剂量都是每日 400 mg 或更大,持续 1 年以上。约 2/3 病例治疗有效。氟康唑治疗球孢子菌脑膜炎有效,已使两性霉素 B 鞘内治疗的病人数减少。遗憾的是停止唑类药物治疗后,特别是球孢子菌脑膜炎病例,症状常又复发。因此很多病人都须长期甚至终生治疗,以保持对疾病活动的控制。唑类药物治疗无效的病例,两性霉素 B 仍为合理选项。剂量为每日 0.4 ~ 1 mg/kg,累计药量 0.5 ~ 3 g。个别病例病情进展迅速,考虑到两性霉素 B 治疗可能收效较快,故初治即宜选用本品。现正探索以微脂粒(liposome)或脂质复合体形式运用两性霉素 B,能否使其为人熟知的毒性反应减轻。除了抗真菌药的选择外,手术切除坏死组织亦常属必要,以防由特异性损害引起的相关病变。

预后

初期感染消失后,多数病人都能获得终生免疫,再次接触很少复感。但是球孢子菌虽未完全消除,症状也常能消失,因此初发感染多年后,在免疫发生严重抑制的情况下仍有复发可能,也是人们熟知的。初期感染未能消除的病人,一般将转为长期性。虽然感染更多是消耗性而非致死性,但也能出现暴发性呼吸衰竭,如不治疗,球孢子菌脑膜炎患者几乎都会在 2 年内死亡。

推荐阅读

Centers for Disease Control and Prevention. Increase in coccidioidomycosis Arizona, 1998 – 2001. MMWR, 2003, 52(16): 109 – 112.

美国亚利桑那州是球孢子菌病高发区,本文是美国疾控中心(CDC)监测的该州 1998—2001 年间球孢子菌病的增多情况及其流行病学分析。

Galgiani JN. Coccidioidomycosis: A regional disease of national importance. Ann Intern Med, 1999, 130: 293 – 300.

球孢子菌病在美国是具有全国意义的地区性疾病。

Galgiani JN, Ampel NM, Catanazaro A, et al. Treatment guidelines for coccidioidomycosis. Clin Infect Dis, 2000, 30: 658 – 661.

球孢子菌病治疗原则,本文反映美国传染病学会观点,提供已获公认的当前治疗方法;亦可上网查询:

http://www.idsociety org.

Galgani JN, Catanazaro A, Cloud GA, et al. Comparison of oral fluconazole and itraconazole for progressive non-menigeal coccidioidomycosis: A randomized, double-blind trial. Mycoses Study Group. Ann Intern Med, 2000, 133:676-686.

作者等(美国传染病学会真菌病研究组)的随机双盲试验证明:氟康唑和伊曲康唑口服治疗进行性非脑膜球孢子菌病的疗效都相似,但骨感染例外,后者似以伊曲康唑疗效更好。

McNeil MM, Ampel NM. Opportunistic coccidioidomycosis in patients infected with human immunodeficiency Virus: Prevention issues and priorities. Clin Infect Dis, 1995, 21 (Suppl 1): S111-S113.

本研究的主要发现是:AIDS病人发生球孢子菌感染者中,46%的患者是在球孢子菌病地方流行区以外的地区,从而表明球孢子菌病发病率增高属全国性问题。

Pappagianis D, Zimmer BL. Serology of coccidioidomycosis, Clin Microbiol Rev, 1990, 3:247-268.

关于球孢子菌病诊断试验的广泛性文献综述。

Stevens DA. Current concepts: Coccidioidomycosis. N Engl J Med, 1995, 332:1077-1082.

球孢子菌病文献综述,对其发病机制进行了较详细的论述。

(冯海燕 译;郭累甫,莫凌菲 校)

第 381 章

芽生菌病

Carol A. Kauffman

定义

芽生菌病(blastomycosis)是地方性真菌病,主要引起肺和皮肤感染,其次是骨关节和生殖泌尿系统。皮炎芽生菌(*B. dermatitides*)是温度性二态真菌,在外界环境中,真菌期产生分生孢子(conidia),气雾化吸入即可感染。在37℃培养基和组织中为酵母期,直径5~20 μm,胞壁厚而折光,产生单个宽基芽。

流行病学

全世界很多地区都有皮炎芽生菌,但芽生菌病大多是美国中南部和中北部报告的。皮炎芽生菌生态学情况尚未尽悉。天然灶区可能是土壤和腐败植物。虽然多数病例都是散发的,但也有几起有充分记载的暴发性流行事件,有助于天然栖息地的阐明。最大的一次暴发性流行,皮炎芽生菌来源被追溯到朽木和威斯康星州池塘里的河狸巢穴。典型芽生菌病患者是户外作业或嗜好户外活动的中年男子。

发病机制

分生孢子吸入后,皮炎芽生菌即转为酵母期,引起肺感染。很多病人只有肺症状,但也有些是以皮肤损害出现,而无其他脏器受累及播散性感染。初期肺感染后,可能多数病人都有无症状血源性播散。因此皮肤损害就应看作血源性播散的表征。除罕见情况外,芽生菌病都不是接种致病的。宿主对皮炎芽生菌感染的细胞免疫反应,T细胞和巨噬细胞是重要内容,但中性粒细胞可能也有作用。免疫抑制病人,病情常更严重。免疫抑制宿主的感染,可能是新接触发生的,也可能是多年前所获皮炎芽生菌感染的再活化。

临床表现

肺

急性肺芽生菌病大多都无症状,或被诊断为“病毒综合征”。急性肺炎病人则有发热、违和及干咳等症状,胸片可见大叶或多叶斑片或结节性浸润。皮肤损害是提示芽生菌病的重要线索。慢性肺芽生菌病须与结核、其他真菌感染、肺癌等鉴别。发热、盗汗、消瘦、疲惫、咳嗽咯痰、咯血、呼吸困难等,都是常见症状。胸片可见空洞性、结节性、纤维性或肿块样损害。但肺门、纵隔淋巴结病和胸膜渗漏则不常见。少数病例肺病严重致有急性呼吸窘迫综合征(ARDS)发生,这种情况似以老人和免疫抑制者中更为常见。

播散性感染

皮肤损害是播散性芽生菌病最常见症候,一般是高度局限的无痛性丘疹、小结或斑块性损害,可发展为疣状,中心有多个点状引流区。皮肤损害有时是单个,但以多发性居多,最常见于面部和四肢,亦可见于任何部位。芽生菌病皮肤损害临床上类似非结核性枝支杆菌损害,其他真菌感染,蕈样肉芽肿(mycosis fungoides),以及与应用溴剂有关的损害。还有一种罕见症候,以免疫缺损宿主发生较多,即出现成百上千的脓疱性损害,抽吸送检,很易检出病原微生物。

播散性芽生菌病的另一症候是骨关节受累。骨

髓炎可能发生在皮肤损害附近,也可能发生在皮肤损害的远隔部位。由于芽生菌好侵犯骨,因此一切播散性芽生菌病都宜作骨扫描。生殖泌尿道受累可能无症状,或有前列腺征,指诊有结节触及。喉和咽喉结节,眼损害,中枢神经系统受累(脑膜炎或脑内肿块性损害),播散至肝、脾、淋巴结等,都不常见。

诊断

确诊芽生菌病的依据是抽吸物、组织活检、痰或体液中有此菌生长。播散性芽生菌病患者,可以前列腺按摩前后尿液作真菌培养。真菌期室温下生长需时数周。只要生出,就能以高度特异性和敏感性DNA探针迅速鉴定出皮炎芽生菌。皮肤和肺损害的组织病理学检查,痰、支气管肺泡灌洗液及其他组织液的细胞学检查,痰或脓疱性损害脓性物质的KOH涂片等,应注意有单个宽基芽的特殊厚壁大酵母菌。发现典型微生物,得出芽生菌病的印象诊断,即可在培养结果回报前,启动抗真菌治疗。芽生菌的常规血清学检查既不敏感也不够特异性。虽有几种不同的酶免疫试验提出,以提高检查的敏感性和特异性,但都还未在临床应用。

治疗

芽生菌病治疗原则已由美国传染病学会支持的真菌病研究组公布。[1]很多急性肺芽生菌病患者在诊断作出前即已好转,无需抗真菌治疗。一切有皮肤损害或其症播散症候的病人,都应接受系统性抗真菌治疗,以防病情发展。轻至中度肺或播散性芽生菌病应以伊曲康唑治疗,200 mg 每日 1~2 次,持续 6~12 月,以达到真菌学治愈,防止再发。氟康唑疗效不如伊曲康唑。如病人不能服用伊曲康唑,亦可用氟康唑,剂量应增至每日 400~800 mg,持续 6~12 月。

严重肺或播散性芽生菌病,所有中枢神经系统感染,以及大多数免疫抑制病人,初治就应选用两性霉素B,剂量为每日 0.7~1 mg/kg。总量可用到 1~2 g,或待临床病情改善后,改为伊曲康唑 200 mg 每日2次,整个疗程 6~12 月。

预后

肺或播散性芽生菌病经伊曲康唑治疗,预后极好,治愈率在90%以上。即使复发,再以伊曲康唑复治,一般仍能收效。报道的死亡病例,大多是以致命性肺炎和急性呼吸窘迫综合征出现的。

A 级论证文献

❶Chapman SW, Bradsher RW, Campbell GD, et al. Practice guidelines for the management of patients with blastomycosis. Clin Infect Dis, 2000, M30:679-683.
芽生菌病实用处理原则。

推荐阅读

Areno JP, Campell GD, George RB. Diagnosis of blastomycosis. Semin Respir Infect, 1997, 12:252-262.
有关现有芽生菌病诊断方法的优秀综述。

Baumgardner DJ, Buggy BP, Mattson BJ, et al. Epidemiology of blastomycosis in a region of high endemicity in north central Wisconsin. Clin Infect Dis, 1992, 15:619-635.
芽生菌病高流行区域威斯康星州中北部流行病学特征。

Bradshev RW, Chapman SW, Pappas PG. Blastomycosis. Infet Dis Clin North Am, 2003, 17:21-40.
芽生菌病综述。

Pappas PG, Threlkeld MG, Bedsole GD, et al. Blastomycosis in immunocompromised patients. Medicine, 1993, 72:311-325.
免疫抑制病人芽生菌病的优秀评述。

(冯海燕 译;郭累甫,莫凌菲 校)

第 382 章

副球孢子菌病

Carol A. Kauffman

定义

副球孢子菌病(paracoccidioidomycosis)即南美芽生菌病(South American blastomycosis)是亚急性至慢性真菌病,地方性流行于中美和南美地区。主要特征是肺、黏膜和皮肤损害,但也有播散性病变发生。巴西副球孢子菌(*P. brasiliensis*)是温度性二态真菌,在外界温度<35℃时为真菌,产生分生孢子(conidia)(芽孢,spores);在37℃组织中为酵母形,有多个窄芽。

流行病学

巴西副球孢子菌只存在于中南美洲潮湿地区。估计其生态龛(小生境)(ecological niche)是土壤,但有利于生长的条件究竟是哪些,现仍未详。患者以农村中年和老年男子居多,性别失调(男女之比13:1),也许是雌激素对副球孢子菌生长的抑制作用,而不只是外界接触机会。虽然本病一般在较晚年出现,但最初可能是儿童时期在地方流行区接触的。中南美以外地区所见副球孢子菌病,患者以前都曾在疫区住过。

发病机制

副球孢子菌病是因吸入环境中气雾化分生孢子而发生的。一旦进入肺泡,就由丝状期转为酵母期,雌激素对此转变有抑制作用。感染可能局限于肺,但多数感染期间,可能也会发生无症状性血源性播散。宿主对巴西副球孢子菌的主要防御机制似为细胞免疫,但中性粒细胞在宿主防御中也有作用。组织病理学改变显示既有中性粒细胞也有肉芽肿性反应。获得性免疫缺陷综合征(AIDS)和其他免疫抑制病人中副球孢子菌病的报道已见增多,在这些病人中,感染播散广泛,组织病理学检查可见肉芽肿形成不良。慢性成人型副球孢子菌病和离开疫区多年后发生的病例,可能是儿时所获隐性感染再活化所致。

临床表现

急性、亚急性(幼年性)副球孢子菌病

此型副球孢子菌病在病例中不到10%,可以考虑为网伏内皮系统疾病,并向肝、脾、淋巴结和骨髓播散。30岁以下病人常以此型病变出现,老人特别是免疫抑制者亦可为此型,但发展迅速。最重型病例(如AIDS病时)皮肤损害常见,肺受累常发展至呼吸衰竭。

慢性(成年型)副球孢子菌病

90%以上副球孢子菌病病人都是此型,患者都是年龄较大的男性。病变进展徐缓,历时多年。肺受累突出,临床表现类似结核病及其他慢性真菌性肺炎。胸片可见结节性、间质性或空洞性损害,但与结核及组织胞浆菌病(histoplasmosis)不同,即浸润常在中、下肺野而非肺尖。成人型副球孢子菌病患者,大多还有溃疡或结节性黏膜损害,主要见于前鼻孔和口腔。皮肤损害也常见,特别是面部,可能为丘疹性,结节性,溃疡性,或为斑块样。皮肤黏膜损害注意须与皮肤黏膜利什曼病(leishmaniasis)和鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma)鉴别。有几份(不是所有)成人型副球孢子菌病报道中,肾上腺亦常受累。

诊断

确诊副球孢子菌病须有巴西副球孢子菌生长。但生长可能需经4周。病情严重时,直接检查体液,痰,或以氢氧化钾处理的脓性物质,或组织活检取样的组织病理学检查,也能做出印象诊断,同时等待培养结果。如发现典型酵母样微生物,周缘有多个窄基小子芽附着,形成类似船上舵轮的特殊形态,即可作出印象诊断,并予治疗。

有几种血清学检查是疫区常规应用的,包括免疫扩散法(ID)和对流免疫电泳法,用于沉淀素抗体和补体结合(CF)试验,但在敏感性和特异性上仍有问题。如拟作副球孢子菌病的CF和ID检查,可与疾控中心(CDC)联系。

治疗

治疗副球孢子菌病药物,首选伊曲康唑(itraconazole),每日100 mg,持续6~12月。酮康唑(ketoconazole)每日200~400 mg,持续1年也有效,费用肯定低于伊曲康唑,但副作用发生较多,复发率似亦高于伊曲康唑。氟康唑(fluconazole)经验尚少,仍属二线药物。磺胺药用于副球孢子菌病的治疗已历多年,疗效逊于唑类。两性霉素B(amphotericin B)有效,但很少需用,除非是免疫抑制者危及生命的播散性感染。AIDS病人的副球孢子菌病,初治大多迳选两性霉素B,继以伊曲康唑或TMP-SMZ的终生抑制疗法。后者对AIDS病人更为合适,因为它还能防止卡氏肺囊虫(*Pneumocystis carinii*)和鼠弓形虫(*Taxoplasma gondii*)感染。

预后

副球孢子菌病在适当治疗下,预后极佳。但AIDS病人治疗效果似较差。

推荐阅读

Goldain LZ, Sugar AM. Paracoccidioidomycosis and AIDS: An overview. Clin Infect Dis,1995,21:1275-1281.

副球孢子菌病与AIDS病的优秀棕述。

Manns BJ, Baylis BW, Urbanski SJ, et al. Paracoccidioidomycosis: Case report and review. Clin Infect Dis, 1996,23:1026-1032.

北美所见副球孢子菌病的病例报道和文献复习。

Restrepo A. Paracoccidioimycosis. In Dismakes WE, Pappas PG, Sobel JD (eds). Clinical Mycology. New York: Oxford University Press,2003.

专著:《临床真菌学》中,有关副球孢子菌病的论述。对临床及实验室检查论述甚详。

(冯海燕 译;郭累甫,方嘉庆 校)

第 383 章
隐球菌病

Carol A. Kauffman

定义

隐球菌病(cryptococcosis)最常见于免疫抑制者特别是感染人类免疫缺陷病毒(HIV)的病人。脑膜炎是最常见的临床表现,但肺及其他脏器受累也能见到。新型隐球菌(*Cryptococuus neoformans*)在外界和在组织中都是酵母型。在组织中有多糖大荚膜包围,也是它的主要毒力因子。在外界环境中的新型隐球菌酵母细胞较小,包膜覆盖也较少,故更易气雾化而被吸入。

流行病学

新型隐球菌有 2 变种,即新型隐球菌新型变种(*C. n.* var *neoformans*)和新型隐球菌加替变种(*C. n.* var. *gatti*),二者都有致病性,引起的临床症候相似。世界各地人类病例,大多是新型变种引起的,已发现它与鸽类有关,鸟类本身不受感染,但隐球菌能在干燥的鸽粪中大肆繁殖,因为鸽粪中氮含量高。新型隐球菌加替变种较为局限,主要分布在澳大利亚热带和亚热带地区,东南亚,非洲,南美和北美。新型变种在美国主要分布于加州。加替变种的生态小境是桉树(eucalyptus tree)。此外至少还有 38 种隐球菌,但这些非新型隐球菌,除极少数外(主要是罗氏隐球菌〈*C. laurentii*〉和白色隐球菌〈*C. albidus*〉)很少致病。

在高活性抗反转录病毒疗法(HAART)推出前,获得性免疫缺陷综合征(AIDS)病人中约 5% ~10% 有隐球菌病。风险最大的是 CD4 细胞计数 <50/μL 的病人。现在虽已较少见到,但在非洲 AIDS 病人中仍极常见;美国见到的隐球菌病,几乎都是未接受药物治疗和拒绝 HAART 的病人。在非 AIDS 群体中,器官移植受体,接受皮质类固醇治疗者,糖尿病者,肾衰竭,肝功能异常及慢性肺病等患者中,隐球菌病也是常见的机会性感染。有些病人的唯一危险因素似为高龄。在所有病例报告中,约 20% 病例未发现基础病变。

发病机制

隐球菌从外界吸入,最初是引起肺部感染。此期宿主的主要防御机制是补体依赖性巨噬细胞和中性粒细胞的吞噬与杀菌作用。自然杀伤(NK)细胞也能杀死隐球菌。但最终限制新型隐球菌繁殖的最重要因素还是 T 细胞免疫。正常宿主感染仍限于肺内,不会引起症状性感染。不过很多有过肺部感染的病人,在胸膜下肉芽肿中仍有少量隐球菌封存。当宿主免疫功能受到抑制时,隐球菌又会活化,并向其他处播散。新型隐球菌亲神经性明显,主要症候即脑膜脑炎。感染能向很多脏器播散,特别是在 T 细胞免疫缺陷时。

新型隐球菌的毒力因子包括荚膜和黑素(melanin),前者须经调理化(opsonization)才能被有效吞噬,后者已证明能在体内产生,它使隐球菌能抵御胞内杀伤作用。由此也可说明:隐球菌一旦进入中枢神经系统,就有毒力发生。脑中抗体和补体水平都不高,故对微生物的吞噬作用甚微。脑组织还能为新型隐球菌产生黑色素的酚氧化酶系统(phenol oxidase enzyme systems)提供高浓度底物如儿茶酚胺类(catecholamines),这也有利于隐球菌的存活。

临床表现

中枢神经系统感染

这是隐球菌病的最常见症候,典型表现是亚急性

或慢性脑膜脑炎。患者常在数周中头痛不断加剧，其他症候如颈项强直，嗜睡，人格改变，意识混浊，视力改变(畏光，复视，视力减低，视乳头水肿，眼外神经麻痹)，恶心呕吐等。次常见症候有耳聋，共济失调，癫痫发作等。发热只见于约半数病例。老人的隐球菌性脑膜炎可能只有痴呆出现，别无其他神经症候。AIDS 病人中枢神经系统症状常甚隐晦，但一般都有发热和其他体质性症状，并迅速出现播散症候。

肺感染

非 HIV 感染病人，发生肺隐球菌感染的最常见内在危险因素是慢性阻塞性肺病，其次是皮质类固醇治疗、接受固体脏器移植等。对有些病例来说，新型隐球菌可能只是气道的移生物，而对那些有症状的感染者来说，则大多表现为发热、咳嗽、呼吸困难，而需以抗真菌药治疗。肺隐球菌病的典型损害是胸膜结节性损害，另如斑片性肺炎，多发性结节性损害，空洞性损害，肿块样损害，弥漫性肺浸润等，也都有报道。晚期 HIV 感染病人可能为弥漫性间质浸润，并能迅速发展为急性呼吸功能障碍。由于新型隐球菌易侵犯中枢神经系统，因此一切肺隐球菌病患者都应作腰椎穿刺，以肯定确未发生脑膜炎。

其他脏器受累

播散性感染期间，大多数脏器都有隐球菌波及的报道，特别是 AIDS 病人。皮肤损害是播散的重要线索。类似传染性软疣(molluscum contagiosum)或痤疮样损害的丘疹，结节，溃疡，斑块，引流窦，蜂窝织炎等，都有报道。局灶性侵害可见于前列腺及其他生殖泌尿系统脏器，骨关节结构，眼，乳腺，喉，其他头颈组织等处。特别是前列腺被认为是感染的庇护所，一旦受染，以后即可以此为基地，不断向外扩散。

诊断

培养如有酵母菌生长，隐球菌病即可确定。可作培养的标本如脑脊液(CSF)，血液，痰，皮肤损害取材及其他可能受染的体液或组织等。在大多数常规琼脂培养基上，隐球菌生长约需数日。大多数自动血培养系统像裂解-离心法(“分离管”，Isolator tube)一样，都可使新型隐球菌迅速生长。观察荚膜，再做一些简便试验，即能使新型隐球菌与其他酵母菌区分开来。组织活检可见 5~10 μm 酵母菌，周围是无细胞荚膜。确诊隐球菌病可作黏蛋白卡红染色(mucicarmine stain)，它能使多糖荚膜选择性染作深玫瑰红色。CSF 及其他体液可做印度墨汁染色，揭示大荚膜包围的芽生酵母细胞。

乳胶凝集法(latex agglutination assay)检查隐球菌多糖抗原(CRAG)，是高度特异性和敏感性诊断试验。隐球菌脑膜炎病人，CSF CRAG 阳性率几乎达100%，血清 CRAG 约 75%。AIDS 病人血清 CRAG 几乎均为阳性，故为极佳筛检工具，CSF 和血清中效价都极高，可知隐球菌负荷量极大。非 AIDS、非脑膜性肺隐球菌病时，CRAG 阳性病例只占约 25%~50%。CRAG 假阳性不常见，一般效价不高(≤1:4)，血清比 CSF 时多，可能是类风湿因子的干扰所致。多数实验室对假阳性反应的校验方法是对血清重做处理，以消除非特异性凝集反应。少数艾氏毛孢子菌(*Trichosporon aschii*)感染病人的 CRAG 试验亦可为阳性，因为二者抗原有交叉反应性。

隐球菌性脑膜炎时 CSF 的典型改变是白细胞增多(但很少 >500/μL)，以淋巴细胞为主(早期有时可能以中性粒细胞突出)，蛋白含量增高，葡萄糖量减低。AIDS 病人多为正常，或为轻度改变，反映免疫反应的明显缺陷。尽管 CSF 细胞数、蛋白和葡萄糖量等都是正常的，但是一切 AIDS 病人如有头痛，都须做 CRAG，印度墨汁制片，并做 CSF 培养。有一点极为重要，即腰穿时要作开放性测压，特别是对 AIDS 病人，因为颅压极度增高(>350 mmH_2O)，转归不良，必须严峻降压。

一切隐球菌性脑膜炎病人，都应作脑的 CT 或磁共振成像(MRI)，追查肿块性损害(隐球菌肿，cryptococcomas)，注意脑室大小。阻塞性脑积水(obstructive hydrocephalus)不常见，但应分流以减低压力。更常见的情况是与隐球菌感染相关的颅内压增高，脑室大小仍正常，系蛛网膜绒毛(arachnoid villi)封闭及脑水肿增加所致，也许与多糖荚膜的渗透效应有关，已有多种减压方法进行矫治。

治疗

美国传染病学会和真菌研究组已为隐球菌感染的治疗提出指导原则。目前所有对照治疗试验，都是

在 AIDS 病人中进行的，非 AIDS 病人的治疗也是根据对 AIDS 病人试验结果提出的。

中枢神经系统感染

早期在非 AIDS 病人中所作多中心随机试验已证明：两性霉素 B 和氟胞嘧啶（flucytosine）联合治疗 6 周，比单用两性霉素 B 治疗 10 周收效为优。[1]以后唑剂（azoles）时代，只在 AIDS 病人中作过随机试验，证明两性霉素加氟胞嘧啶诱导疗法的优点，[2]同时证明氟康唑（fluconazole）初治疗效不如两性霉素 B。[3]伊曲康唑（itraconazole）疗效较差，但如因某种原因不能应用氟康唑，仍可选 用。[4]现在的推荐方案是两性霉素 B 静脉注射（每日 0.7～1 mg/kg），佐以氟胞嘧啶口服（日量 100 mg/kg，4 次分服）至少 2 周，必要时应更长，直至 CSF 培养阴性，病人开始好转。注意氟胞嘧啶剂量应按包装说明，每日不要超过 150 mg/kg，因为骨髓毒性是与剂量相关的。此后治疗即可改为氟康唑口服（每日 400 mg），最少 8～10 周。AIDS 病人应以氟康唑 200 mg 终生抑制治疗，不过 HAART 治疗收效的病人，唑类维持疗法亦可停用。[5]非 AIDS 病人的抑制疗法尚未作过研究，但对免疫抑制病人，氟康唑治疗应再延续 6～12 月（每日 200 mg）。“正常”宿主的隐球菌脑膜炎是否应做抑制治疗，还不清楚，可由临床医师酌定。

从 AIDS 病人治疗得到的一个重要收获是发现颅内压增高在隐球菌性脑膜炎早期死亡中的作用。因此无论 AIDS 和非 AIDS 病人，都应对颅内压增高严加追查和治疗，包括每日腰穿测压，或做暂时性腰椎引流或脑室造瘘（centriculostomy），至使开放压 < 190 mmH_2O。这种情况下皮质类固醇、乙酰唑胺（acetazolamide）及甘露醇（mannitol）治疗都无效。

肺及其他非脑膜感染

非脑膜隐球菌病的治疗，决定于感染轻重。很多孤立性肺及其他局灶性感染病人病情都不很重，可口服唑类药物。最好是氟康唑口服，每日 400 mg，共 6～12月。次选药物是伊曲康唑 200 mg，每日 2 次。重病患者开始即应静注两性霉素 B，每日 0.7 mg/kg，最初数周须加氟胞嘧啶 100 mg/kg，待临床症状好转后，改为氟康唑口服，AIDS 病人的孤立性肺或局灶性感染，也可按上述原则治疗。但是 AIDS 病人的肺或其他脏器受累，更多都是播散性感染的症候，开始即应以两性霉素 B 和氟胞嘧啶治疗数周，再改为氟康唑每日 200 mg，但 HAART 有效病例，最终可能会证明无需终生抑制。

预后

近 10 年来 AIDS 和非 AIDS 病人的隐球菌脑膜炎转归都已大为改善。最近一份 AIDS 病人的随机治疗结果是总死亡率已不到 10%。[2]非 AIDS 病人中，近来一项大规模回顾性分析也证明隐球菌病的死亡率是 12%，但即使达到真菌学治愈，老年病人的痴呆症也未必能够恢复。

A 级论证文献

[1] Bennett JE, Dismukes WE, Dumas RRJ, et al. A comparison of amphotericin B alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis. N Engl J Med, 1979, 301: 126－131.
两性霉素 B 单用与加用氟胞嘧啶的联合疗法，治疗隐球菌脑膜炎的比较。

[2] Van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med, 1997, 337: 15－21.
隐球菌脑膜炎并有获得性免疫缺陷综合征（AIDS）的治疗。

[3] Saag MS, Powderly WG, Cloud GA, et al. Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis. N Engl J Med, 1992, 326: 83－89.
两性霉素 B 与氟康唑治疗 AIDS 伴有急性隐球菌脑膜炎的比较。

[4] Saag MS Cloud GA, Graybill JR, et al. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. Clin Infect Dis, 1999, 28: 29－296.
伊曲康唑与氟康唑用作 AIDS 合并隐球菌脑膜炎维持疗法的比较。

[5] Vibhagool A, Sungkanuparph S, Mootsikapun P, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in human immunodeficiency virus-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy: A

prospective, multicenter, randomized study. Clin Infect Dis, 2003, 36: 1329 – 1331.
经高效抗反转录病毒疗法(HAART)治疗的HIV感染病人停用隐球菌脑膜炎二级预防疗法的多中心前瞻性随机研究。

推荐阅读

Graybill JR, Sobel J, Saag M, et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. Clin Infect Dis, 2000, 30: 47 – 54.
本文的重要意义是证明颅内压增高是决定AIDS病人隐球菌性脑膜炎转归的主要因素。

Pappas PG, Perfect JR, Cloud GA, et al. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients in the era of effective azole therapy. Clin Infect Dis, 2001, 33: 690 – 699.
本文是有效唑剂疗法问世后，非AIDS病人隐球菌病最大系列的病例分析。

Saag MS, Graybill JR, Larsen RA, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Clin Infect Dis, 2000, 30: 710 – 718.
为隐球菌病处理提出的指导原则。

Sorrell TC. *Cryptococcus neoformans* variety *gattii*. Med Mycol, 2001, 39: 155 – 168.
新型隐球菌加氏变种是不常见隐球菌，本文是来自澳大利亚疫区的综述，包括真菌学，流行病学，临床特征等方面。

(冯海燕 译；郭累甫，方嘉庆 校)

第 384 章
孢子丝菌病

Carol A. Kauffman

定义

孢子丝菌病(sporotrichosis)是亚急性或慢性感染,一般限于皮肤和淋巴皮肤组织,但有某些基础病变的人则可发生肺源性骨关节炎及播散性感染。申氏孢子丝菌(*Sporothrix schenckii*)是温度性二态真菌。外界温度<35℃~37℃时为真菌,产生分生孢子(conidia),为其传染形式。在组织中35℃~37℃时,即转化为酵母形式,直径4~6 μm,形如雪茄,圆或卵圆形,由芽生繁殖。

流行病学

申氏孢子丝菌见于世界各地,从温带到热带。存在于不同灶区,包括土壤,泥炭藓沼泽(sphagnum moor),干草,朽木及其他植物等。感染几乎都是由于度假、工作或生活中接触到环境中的孢子丝菌。修整庭院,种花植草,农牧耕作,机动车事故等,都可能与孢子丝菌病有关。多数病例都是散发的,但也有暴发性流行的报道。孢子丝菌病还可能是人畜共患病,由受染动物直接获得,特别是猫;也可能是动物搔抓或咬伤,而由土壤被动获得。吸入申氏孢子丝菌分生孢子的情况发生较少,可致肺病,偶为播散性孢子丝菌病。

发病机制

感染几乎都是分生孢子接种所致,就停留在皮肤、皮下和淋巴组织附近。有些申氏孢子丝菌菌株在温度>35℃时生长不良,它们一般引起固定型皮肤损害,不由淋巴系统蔓延。宿主对申氏孢子丝菌感染的典型反应是中性粒细胞增多性和肉芽肿性混合反应。抗体无保护作用,限制感染主要是靠T淋巴细胞。有基础性病变如醇中毒、糖尿病、慢性阻塞性肺病等情况的人,申氏孢子丝菌更易累及骨关节和肺。感染人类免疫缺陷病毒(HIV)的人,感染广泛播散,正常宿主很少如此。

临床表现

淋巴皮肤类

申氏孢子丝菌病分生孢子种入数日至数周后,接种处出现一丘疹性损害,以后变为结节性,并常破溃。引流物外观非脓性,疼痛也不算严重。以后原发损害近端,沿淋巴管道又有类似损害出现。但疣状或溃疡性固定性皮肤损害不会由淋巴蔓延。淋巴皮肤性孢子丝菌病的鉴别诊断包括诺卡菌感染,特别是巴西诺卡菌(*Nocardia brasiliensis*);非典型分枝杆菌感染,特别是海分枝杆菌(*Mycobacterium marinum*);巴西利什曼原虫病(*Leishmania brasiliensis*)感染;土拉菌病(tularemia)等。

脏器和骨关节类

肺孢子丝菌病最常见于有慢性肺病和酗酒成癖的中年男子。常见症状如发热,盗汗,消瘦,疲劳,呼吸困难,咳嗽,脓痰,咯血等。胸片可见单侧或双侧上叶空洞,并有不同程度纤维化和结节性损害。几乎所有方面都与结核相似。骨关节孢子丝菌病最常见于中年男子,以嗜酒者较多。感染可能涉及一个或多个

关节。最常受累的关节是膝,肘,腕,踝等处。孤立性滑囊炎、腱鞘炎和神经围困综合征(nerve entrapment syndrome)也有报道。骨关节感染可能是局部接种后发生的,但多数病人可能都有过血源性播散。确诊孢子丝菌病中,累及心包,眼,直肠周围组织,喉,乳腺,附睾,脾,肝,骨髓及淋巴结或脑膜的,也有个案报道。播散性孢子丝菌病不常见,表现为广泛性溃疡性皮肤损害,可能伴有内脏损害。报道的病例大多是晚期HIV感染者。

诊断

损害抽吸物、组织活检取样、痰或体液培养有申氏孢子丝菌生长,是最有效诊断方法。真菌期生长一般数日即甚明显。活检取材的组织病理学检查为肉芽肿性和化脓性混合改变。孢子丝菌数量甚少,常难发现。血清学检查对孢子丝菌病的诊断帮助不大。美国疾控中心(CDC)有一种试管凝集试验,但敏感性和特异性都未肯定。

治疗

由于孢子丝菌病一般是局限性亚急性至慢性感染,故以口服抗真菌药治疗为宜;两性霉素B(amphotericin B)可用于严重脏器感染时。美国传染病学会和真菌研究组已就孢子丝菌病的处理,公布指导原则。淋巴皮肤类孢子丝菌病首选药物是伊曲康唑(itraconazole),常用量每日200 mg,所有损害消失后,尚须持续治疗数周,总疗程一般3~6个月。碘化钾饱和溶液(SSKI)用于孢子丝菌病的治疗已有1个世纪以上历史。始量5~10滴每日3次,水或果汁送服,数周中渐增至极量40~50滴每日3次。SSKI副作用很多,如涎腺肿胀,金属味,皮疹,发热等。唯一优点是费用低廉。氟康唑(fluconaxole)疗效虽不如伊曲康唑,但个别病例可能用达每日400 mg。特比萘芬(terbinafine)对孢子丝菌病似亦有效,但迄今以此治疗过的病例还很少。另据报道以不同加热器材或水浴法造成局部高温,治疗某些固定性皮肤损害,亦可收效。

骨关节和肺孢子丝菌病一般是以伊曲康唑治疗,200 mg每日2次,持续1~2年。其他唑类药物疗效较差,SSKI无效。病情严重的肺孢子丝菌病,开始治疗即应选用两性霉素B,每日0.7~1 mg/kg。病情好转后,再改为伊曲康唑。两性霉素B是播散性孢子丝菌病的首选药物。一旦病情稳定,即改为伊曲康唑200 mg每日2次。获得性免疫缺陷综合征(AIDS)病人的播散性孢子丝菌病,伊曲康唑每日200 mg的维持疗法须持续终生。

预后

皮肤和淋巴皮肤类孢子丝菌病预后良好。几乎所有病例经过1个疗程治疗,都能治愈,复发只限于少数病人。但非皮肤类孢子丝菌病治疗收效较差。部分与诊断较迟有关,部分亦由于这类病例常有内在基础病变存在。HIV感染者的播散性孢子丝菌病,转归尤差。

推荐阅读

Bolao F, Podzamczer D, Ventin M. Efficacy of acute-phase and maintenance therapy with itraconazole in an AIDS patient with sporotrichosis. Eur J Clin Microbiol Infec Dis, 1994, 13:609-612.

报道伊曲康唑对AIDS病人孢子丝菌病的急性期治疗和维持疗法,对临床表现和治疗选项论述甚详。

Coles FB, Schuchat A, Hibbs JR, et al. A multistate outbreak of sporotrichosis associated with sphagnum moss. Am J Epidemiol, 1992, 136:475-487.

报道美国一次与泥炭藓沼泽有关的涉及多州的孢子丝菌病暴发性流行,也是迄今规模最大的孢子丝菌病流行事件。

Kauffman CA, Hajjeh R, Chapman SW. Practice guidelines for the management of patients with sporotrichosis. Clin Infect Dis, 2000, 30:684-687.

孢子丝菌病处理的实用原则。本文反映美国传染病学会及其资助的真菌研究组认可的权威性观点。

Kauffman CA. Sporotrichosis (state of the art). Clin Infect Dis, 1999, 29:231-236.

有关孢子丝菌病临床方面的全面综述。本文能充分反映在孢子丝菌病的研究上当前所达水平。

Pappas PG. Sporotrichosis. In Dismukes WE, Pappas PG, Sobel JD(eds). Clinical myology. New York: Oxford University Press, 2003.

专著:《临床真菌学》中有关孢子丝菌病的论述。

Reed KD, Moore FM, Geiger G, et al. Zoonotic transmission of sporotrichosis. Case report and review. Clin Infect Dis, 1993, 16: 184 - 187.

人兽共患性孢子丝菌病的兽源性传播,复习文献并报道一例。

(冯海燕 译;郭累甫,方嘉庆 校)



第385章
念珠菌病

Carol A. Kauffman

定义

念珠菌病(Candidiasis)包括念珠菌属(genus *Candida*)酵母所致各种不同临床综合征。引起人类感染的种属,最常见的是白色念珠菌(*C. albicans*)。其余感染,大多是由光滑念珠菌(*C. glabrata*),近光滑念珠菌(*C. parapsilosis*),热带念珠菌(*C. tropicalis*)等所致。其他念珠菌如克氏念珠菌(*C. krusei*),卢西塔尼念珠菌(*C. lusitaniae*),吉氏念珠菌(*C. guilliermondii*)等(还有很多)亦见于个别病人。所有念珠菌都是4~6 μm酵母样微生物,以芽生繁殖。除光滑念珠菌外,大多数品种的念珠菌都能在组织中形成假菌丝和菌丝,前者是延长的芽,但仍与母细胞相连。

念珠菌病从局限性黏膜感染到危及生命的播散性病变不一。决定感染程度的主要因素是宿主反应。局部感染常与局部正常菌丛改变致使该处念珠菌生长过甚有关。某一脏器系统内的侵袭性感染如尿路感染的存在,常与局部解剖异常有关。免疫抑制宿主特别是中性粒细胞缺乏病人,常发生广泛性脏器播散。

流行病学

念珠菌是人体胃肠与生殖泌尿道以及皮肤正常菌丛的组成部分。但作为移生物的念珠菌不会引起感染,除非宿主防御机制存在缺陷,或有外源性因素作用如抗生素的应用,使正常菌丛生态受到破坏。白色念珠菌是人类最常见的移生微生物,光滑念珠菌次之;热带念珠菌、近光滑念珠菌等较少见。住院和应用抗真菌药,可使在人体移生的念珠菌种发生改变。光滑念珠菌和克氏念珠菌已知对氟康唑(fluconazole)为完全或相对耐药,也与医院里此药应用增多有关。

医卫人员和外界环境中获得念珠菌的情况虽不常见,但也已引起人们的关注。与液体或器材特别是中心静脉插管污染有关的念珠菌,最常见的是光滑念珠菌。它也是医卫人员手部最常见的移生念珠菌。

念珠菌病是最常见的机遇性真菌感染。一方面是由于此菌的普遍存在,一方面也由于具备这种感染危险因素的病人数量的增多。可能发生严重念珠菌感染的典型免疫抑制宿主是中性粒细胞缺乏而又接受胞毒性药物和皮质类固醇治疗的恶性血液症病人。但重症监护室(ICU)中病人发生念珠菌病的也在增多。他们发生严重念珠菌感染的危险因素如应用广谱抗生素,静脉和尿道插管,做过外科手术,肾衰竭,静脉营养,Apache积分①高等。ICU中有些群体,特别是出生体重极低的新生儿和烧伤病人,发生念珠菌感染的风险比典型ICU病人还高。

获得性免疫缺陷综合征(AIDS)的流行,也使念珠菌感染大为增加。但与一般住院情况下的念珠菌病不同,AIDS病人念珠菌感染的主要症候是皮肤黏膜感染,特别是口咽念珠菌病。念珠菌感染与T细胞免疫缺陷直接相关,临床上即表现为CD4计数的减低。但在适当抗反转录病毒治疗下,咽念珠菌已是罕见机遇性感染,它的发生,几乎只见于人类免疫缺陷病毒(HIV)感染治疗无效,以及未作药物治疗,就诊时已属晚期HIV感染并有口咽念珠菌病的病人。

发病机制

念珠菌的一般感染方式是离开正常移生部位,进

①Apache = acute physiological assessment and chronic health evaluation,即"短期生理评估与长期健康评价"得分。
——校者

入血流或其他组织，最常见的来源是胃肠道，但也有来自皮肤和生殖泌尿道的。对此宿主作出的主要防御反应是中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞的吞噬与杀伤作用。如有特异性抗念珠菌抗体和补体，吞噬作用就能得到强化。中性粒细胞和吞噬细胞通过几种不同机制来杀死酵母菌。因此中性粒细胞缺乏特别是化疗已使肠黏膜受到破坏的病人，发生念珠菌侵袭的风险最大。念珠菌一旦进入血流，一般就能发生广泛性血源性播散。不同脏器活检一般都能发现多个由中性粒细胞构成的微脓肿（指有此细胞的宿主），芽生中酵母菌、假菌丝或菌丝亦常见；经过一定时间，损害即成为中性粒细胞和肉芽肿性混合反应。

T细胞免疫也是对念珠菌感染的重要防御。T细胞免疫控制黏膜表面的念珠菌。但与中性粒细胞缺乏时不同，T细胞免疫缺陷病人更易发生持续性和复发性皮肤黏膜念珠菌病，很少发生侵袭性感染。

临床表现

皮肤黏膜念珠菌病

口咽念珠菌病

局部黏膜和皮肤损害是念珠菌感染的最常见形式。口咽念珠菌病即鹅口疮（thrush），可能由于局部机械因素，也可能为T细胞功能失常所致。局部因素如应用广谱抗生素，皮质类固醇吸入，口干燥症（xerostomia），头颈放疗等。慢性萎缩性念珠菌病亦称**义齿性口炎**（denture stomatitis），多见于配制全上义齿特别是夜间不摘义齿的人。

T细胞功能失常所致鹅口疮，最常见于HIV感染病人，也是AIDS病人最常见的机会性感染。无已知危险因素的素称健康的人出现鹅口疮，应立即想到HIV感染的可能。

鹅口疮是口颊黏膜、腭、口咽或舌上的白色斑块，以压舌板刮削损害，可见其下黏膜潮红而无溃疡。义齿性口炎几乎都表现为腭部潮红、疼痛而无斑块。口角唇炎（angular cheilitis）即传染性口角炎（perléche），是口角的疼痛性裂隙，有时与鹅口疮同时发生。

食管炎

食管炎（esophagitis）可伴有口咽念珠菌病，也可作为口咽的单独损害而发生。念珠菌食管炎的发生，几乎都与免疫功能失常有关，而不只是由于局部因素。食管炎虽以CD4计数减低的AIDS病人最常见，但也见于白血病及其他免疫抑制病人。念珠菌食管炎的典型症状是吞咽痛（odynophagia），位于胸骨下区。发生在AIDS病人时，鉴别诊断包括单纯疱疹、巨细胞病毒和特发性溃疡，都是晚期AIDS病人可能发生的。

外阴阴道炎

念珠菌性外阴阴道炎（*Candida* vulvovaginitis）是育龄妇女的常见感染，也是念珠菌感染的最常见黏膜皮肤症候。危险因素包括雌激素水平增高的情况（如口服避孕药和妊娠），糖尿病，皮质类固醇或广谱抗生素治疗，HIV感染等。症状如阴道不适，分泌物，外阴瘙痒等。分泌物常为豆腐渣样，也可能稀薄如水。阴唇红肿，阴道壁潮红而有白色斑块。多数妇女一生中只有几次发作，但也有少数妇女发生频仍，这些人大多都无明显危险因素，估计是局部免疫失调所致。

皮肤念珠菌病

皮肤念珠菌病主要见于折烂区（intertriginous areas），或在垂悬的乳房下。为潮红、瘙痒性损害，常有脓疱，边缘清晰，几乎都还伴有较小的卫星性损害。后者的存在，有助于与股癣、体癣的鉴别。念珠菌甲癣（*Candida* onychomycosis）可使指（趾）甲增厚，混浊，松动。念珠菌还能引起甲沟炎（paronychia），特别是工作中须频繁浸手入水的人。

慢性黏膜皮肤念珠菌病

此症罕见，一般从儿童时期开始，表现为顽固性复发性鹅口疮，阴道炎，甲癣，以及面、头皮和手的角化过度性皮肤损害。估计是T细胞对念珠菌抗原的特异性反应缺陷所致。有些病人还伴有内分泌病，如甲状旁腺功能减退，甲状腺功能减退，肾上腺功能减退等。

播散性感染

念珠菌血症

播散性念珠菌感染的最常见表现是念珠菌血症（candidemia）。但念珠菌血症只是反映血中有念珠

菌,而未说明脏器受累程度。血培养发现念珠菌,千万不要轻易认作污染,而应认真追查可能来源和感染程度。发生念珠菌血症的危险因素是应用广谱抗生素,中心静脉插管,静脉营养,肾衰竭,胃肠道手术,中性粒细胞缺乏,皮质类固醇治疗等。由念珠菌血症所致死亡接近40%,老人和新生儿的总体死亡率更高。

念珠菌血症虽是念珠菌属严重感染时最明显症候,但病人也能发生脓毒性休克和多脏器受累而无血培养阳性。播散性念珠菌病的临床表现与细菌感染时无异,组织学表现则是很多脏器的多发性微小脓肿。感染最常见部位是眼,肾,肝,脾,脑;实际上所有脏器都可能见到念珠菌所致微小脓肿。诊断念珠菌血症的临床线索是皮肤和视网膜损害的出现。皮肤损害为丘疹至脓疱性,环以红斑区,不痛也不痒。眼损害为视网膜的白色渗出物,并向玻璃体发展,掩盖视网膜。

心内膜炎

念珠菌心内膜炎(*Candida* endocarditis)罕见,常为念珠菌血症的致死性并发症。最常见于静脉注射毒品者,有人造心瓣膜者,有中心静脉插管者。血培养常为持续阳性。超声心动图上常能见到大型赘生物,随时可能栓人大血管。

慢性播散性念珠菌病(肝脾念珠菌病)

这是一种很特异的综合征,几乎只见于有过中性粒细胞缺乏的白血病患者。待中性粒细胞计数恢复正常后,即有发热(热度常极高)、右上腹压痛、恶心等出现。碱性磷酸酶水平常增高,CT扫描肝、脾(有时肾)可见明显凿出样损害(punched out lesions),活检为含芽生酵母的微小脓肿。

局灶性侵袭性念珠菌感染

这类念珠菌病是局部接种、周邻扩散或血行蔓延而来的。血流播散可能是最常见的发生机制,但常未被发现。虽然所有脏器都有念珠菌感染的报道,但最常见的局灶性感染是尿路感染,骨关节感染,眼内炎(endophthalmitis),腹膜炎,脑膜炎等。

尿路感染

尿路感染是最常见的局部侵袭性感染。念珠菌尿(candiduria)是住院病人常见改变,诱发因素有糖尿病,广谱抗生素治疗,尿路留置器材,生殖泌尿道结构性异常等。但念珠菌尿患者大多只是对膀胱的移生,而非感染,多数患者都无症状。确已发生膀胱念珠菌感染时,症状亦与细菌性膀胱炎无异。上尿路感染时可能有发热,胁腹痛,恶心呕吐等症状,类似急性细菌性肾盂肾炎。由真菌菌丝构成的真菌球,可见于肾集合系统的任何水平,导致因梗阻而引起感染。

骨关节感染

骨关节感染继发于血行性播散,或为外源性接种所致,如关节内注射,手术损伤,外伤等。椎骨骨髓炎也许是骨关节念珠菌病的最常见症候。真菌血症发生数周后,出现背痛和发热。吸毒者静注棕色海洛因,可能发生一种独特的三联征,即面、头皮、上胸毛囊炎,眼内炎,胸锁骨或肋骨肋软骨脓毒性关节炎。

眼内炎

外源性念珠菌性眼内炎是外伤或眼科手术所致。最常见的操作是白内障摘除(有时辅以晶体植入),最常感染的则是近光滑念珠菌。感染初发于前房,但最终后房亦难幸免。内源性念珠菌性眼内炎是血源性播散到达脉络膜和视网膜。这是念珠菌血症最严重并发症之一。视网膜可见典型白色渗出,感染发展可致玻璃体炎(vitritis),失明风险极高。

腹膜炎

念珠菌性腹膜炎可能发生在肠手术或穿孔后。症状与细菌性腹膜炎相似。此型感染常为多微生物性,常有脓肿形成。持续不卧床腹膜透析(continuous ambulatory peritoneal dialysis)病人在经历细菌性腹膜炎后,一般都以念珠菌腹膜炎为其晚期感染。典型表现是透析液混浊、腹痛和发热。

脑膜炎

急性念珠菌性脑膜炎是播散性感染的表现之一,低出生体重新生儿中尤为多见。慢性脑膜炎是念珠菌病的罕见症候,症状和脑脊液改变都与隐球菌及结

核性脑膜炎相似。

诊断

黏膜皮肤念珠菌病常由临床作出诊断,很少需做培养。确诊可做损害刮削,以 KOH 制片或革兰染色,追索芽生酵母和假菌丝,但假菌丝不是都能找到的,光滑念珠菌感染时就不会见到此物。复发性或常规治疗无效时应做培养,以确定是否为较难治疗的念珠菌如光滑念珠菌、克氏念珠菌等所致。疑为食管炎时,应做内镜检查,如见斑块性损害或溃疡,取材活检,可见黏膜有芽生酵母及假菌丝入侵。

侵袭性和播散性念珠菌病的诊断更难。一般是由血或其他无菌部位的培养来取得播散证据。自动血培养系统(BacT/Alert,BACTEC,ESP 等)对血中念珠菌生长来说,敏感性与裂解-离心法(lysis-centrifugation system)相当。但还没有一种系统的敏感度足以让医生仅凭血培养即可确定侵袭性念珠菌病的诊断,或排除念珠菌病的可能。再者,念珠菌生长须经 1~4 日,这对极度危重病人来说可能也是难以承受的。

撤除的静脉插管,顶端应送培养。提示感染的酵母数,尚未做过研究,很多医生认为只要有酵母生长,就可确定感染,并予治疗。由于念珠菌所致骨髓炎及其他局灶性病变,与细菌性感染一般都无区别,故应活检以做组织病理学检查和培养。

疑为念珠菌病的危重病人,如发生脓疱性皮肤损害或典型视网膜损害,对诊断亦有帮助。可由脓疱取材涂片,革兰染色,或由病损取材活检,切片以银剂染色,检查念珠菌的典型芽生酵母。所有念珠菌菌血症病人和疑为播散性念珠菌感染的病人,都应检查眼底,注意典型视网膜损害。

影像检查对某些类型念珠菌病的诊断意义极大,特别是慢性播散性念珠菌病,在某些类型念珠菌感染如尿路感染和心内膜炎时,在确定感染波及范围上,也能起到重大作用。

念珠菌抗体试验已证明既不敏感也不特异,对念珠菌感染的诊断无何助益。胞壁和胞质抗原试验以及代谢物检测系统,也未证明对临床有何意义。虽然以聚合酶链反应为基础的念珠菌种检查很被看好,敏感性和特异性都高,但尚未正式推出,现有检测法的敏感性仍与常规血培养法相当。

治疗

近来在美国传染病学会支持下,真菌研究组公布了各型念珠菌病治疗原则。❶黏膜皮肤念珠菌病的治疗,显然不同于危及生命的播散性念珠菌病。后者的治疗决定于宿主对常规两性霉素 B 的耐受能力,感染的念珠菌种类,受累脏器,宿主免疫状态等情况。由于诊断试验的敏感性不是很高,有时还须进行经验性治疗,而对感染风险极高的病例,尚须通过抗真菌预防疗法以减低念珠菌感染风险。

黏膜皮肤感染

多数黏膜皮肤感染都应以乳剂、溶液、锭剂或悬液的局部治疗开始。治疗鹅口疮,克霉唑(clotrimazole)锭剂 10 mg 每日 4~5 次,比制真菌素(nystatin)悬液(常以"震荡吞服"每日 4 次标注)更好。AIDS 病人局部治疗未必有效,特别是 CD4 计数甚低时,此时可以氟康唑(fluconazole)口服,每日 100 mg,或伊曲康唑(itraconazole)溶液每日 200 mg。阴道炎有多种乳剂和片剂(咪康唑,克霉唑等),局部应用都能收效,但很多妇女更愿氟康唑(fluconazole)片剂口服,每日 1 剂(150 mg)。复发性阴道炎的治疗比较复杂,常须服用唑类药物长期抑制。食管炎都应以系统吸收药物治疗,一般是氟康唑每日 100 mg 或伊曲康唑每日 200 mg(溶液,勿用胶囊)共 14 日。

CD4 计数低的晚期 AIDS 病人和常以氟康唑长期抑制疗法预防念珠菌病复发的病人,可能发生抗氟康唑损害。这些病人增加氟康唑剂量,或改用伊曲康唑悬液,或口服伏立康唑(voriconazole),仍能收效。如片剂溶液口服已无功效,就须静注两性霉素 B 或卡帕芬净(caspofungin)。有慢性黏膜皮肤念珠菌病症候的病人,须终身服用唑类药物进行抑制。

念珠菌血症及其他播散性感染

所有念珠菌血症病人,都应以抗真菌药治疗,包括只有一次血培养有念珠菌生长和血管插管顶端培养到念珠菌的病人。这样建议的依据是:血源性播散性念珠菌病时,大脏器中转移灶的发生率很高。可用两性霉素 B 每日 0.7 mg/kg,氟康唑每日 400 mg,或

卡帕芬净 50 mg。[●,●] 氟康唑更为可取,因为毒性较小;但如病人以前已用过氟康唑,或病史提示光滑念珠菌感染,则应首选两性霉素 B。随着临床经验的增多,卡帕芬净应用范围可能也会扩大。肾功差和不能耐受常规两性霉素 B 治疗的病人,可用其脂类制剂。一切血管插管如有可能都应撤出,已证明此举可使血中念珠菌更快清除。还须由反复血培养证实真菌血症确已消失,治疗须持续到血培养初获阴性后 2 周。

由于诊断试验不是很敏感,因此危重病人如可能发生播散性念珠菌病,在培养证实前可能须先予治疗。像中性粒细胞缺乏病人就常采取这样的措施,因为他们的播散性真菌感染如听容未治,后果严重。最常选用的药物是两性霉素 B 或其脂基制品,使丝状真菌和念珠菌都被覆盖。另一类须以此法对待的病人,是 ICU 中病人。但是这类病人发生念珠菌病的危险因素,不像中性粒细胞缺乏时那样,尚未充分阐明,经验治疗如何处置,也未明确。一般是用氟康唑。非中性粒细胞缺乏病人,氟康唑 + 两性霉素 B 联合治疗,比单用氟康唑时血流感染清除更快。[●] 新抗真菌药卡帕芬净和伏立康唑,今后在经验性治疗中可能也有一席之地。

心内膜炎应以常规两性霉素 B(总量 2 g)或其脂类制品(总量未详)治疗。还常加用氟胞嘧啶(flucytosine)以提高杀菌作用。受累心瓣膜须予更换。还曾报道少数病人因故未能更换瓣膜,以氟康唑终生抑制似亦有效。

慢性播散性念珠菌病一般须经数月治疗才能治愈。多数病人都以两性霉素 B(常为脂类制品)开始治疗,以后改为氟康唑,治疗须持续至 CT 扫描显示病灶消失时止。

局灶性侵袭性感染

局灶性感染的治疗,与受累的脏器系统关系很大。最简单的也许就是尿路感染。但尿中有念珠菌检出,大多只是移生现象,去除抗生素和留置导尿管的选择性压力,很多病人的念珠菌尿症就能消失。如确已发生感染,则以氟康唑口服治疗为佳。治疗须持续到使上尿路感染也像下尿路感染一样得到充分清除,如氟康唑每日 200 mg 疗程 2 周,即甚适宜。[●] 两性霉素 B 膀胱冲洗,只能清除膀胱移生,还须对膀胱插管,复发率也高。

骨关节感染常须数月治疗,开始一般是用两性霉素 B,继以氟康唑长期治疗(用于易感菌种菌株)。与长期不卧床腹膜透析有关的腹膜炎,治疗可用两性霉素 B,氟康唑,或卡帕芬净,视感染念珠菌种而定。腹膜内应用两性霉素 B,刺激性极大,不应试用。插管应撤除。脑膜炎应以两性霉素 B 和氟胞嘧啶开始治疗;有些慢性病人病情更慢,可改为氟康唑,使疗程延续更久。

念珠菌眼感染的治疗,视眼的受累程度而异。脉络膜或视网膜受累早期发现的损害,单由系统性抗真菌药(两性霉素 B,卡帕芬净,或氟康唑)治疗即可收效。如损害已波及玻璃体内,治疗须更严格。玻璃体平坦部切割术(pars plana vitrectomy)收效最佳,因其还能取材培养,向玻璃体注射两性霉素 B,同时也要系统性应用抗真菌药(两性霉素 B 或氟康唑)。当然,治疗必须因人制宜,应与处理这类感染有经验的眼科医师合作。与眼内晶状体移植有关的眼内炎,治疗须清除植入物,作玻璃体切割术,局部注射两性霉素 B。系统性抗真菌治疗是否应用,尚有争议,但氟康唑已证明有效。

预防

在发生侵袭性真菌感染风险最大的群体中,预防性应用抗真菌药已证明能防止感染的发生。[●,●] 氟康唑预防性应用,在骨髓移植群体中已规范化,但对中性粒细胞缺乏的白血病患者,功效尚未充分肯定。ICU 病人的氟康唑预防性应用问题,尚有争议。虽然预防性氟康唑对外科 ICU 的作用,已有一项研究证明,但对数量更多的其他病人是否具有典型意义尚未可知。而为了防止因唑类药物广泛应用而发生的耐药菌种选择性,又须对发生播散性念珠菌病风险最大群体的预防性用药加以限制。新抗真菌药在预防中作用如何,也还有待验证。

预后

黏膜皮肤感染的预后极佳。主要问题是 CD4 计数已在抗反转录病毒治疗下恢复正常而复发性感染依旧的 AIDS 病人。局灶性侵袭性感染的预后决定于受累脏器和病人的免疫状态。像肾盂肾炎抗真菌治疗可能收效良好,而脑膜炎则较难治疗,转归也差。播散性感染死亡率甚高。宿主免疫状态是决定转归

的主要因素。如果引起念珠菌病和广泛性脏器播散的危险因素特别是中性粒细胞缺乏未被矫正,转归即不容乐观。

A 级论证文献

❶Rex JH, Pappas PG, Sobel JD, et al. Treatment guidelines for candidiasis. Clin Infect Dis, 2003, (in press).
念珠菌病治疗原则。

❷Rex HJ, Bennett JE, Sugar AM, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. N Engl J Med, 1994, 331: 1325 – 1330.
氟康唑与两性霉素 B 治疗无中性粒细胞缺乏病人念珠菌血症的随机比较试验。

❸Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. N Engl J Med, 2002, 347: 2020 – 2029.
卡帕芬净与两性霉素 B 治疗侵袭性念珠菌病的比较。

❹Rex JH, Pappas PG, Karchmer AW, et al. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects. Clin Infect Dis, 2003, 36: 1221 – 1228.
大剂量氟康唑 + 安慰剂与氟康唑 + 两性霉素 B 治疗念珠菌血症的多中心随机盲试的比较及其对非中性粒细胞缺乏病人的影响。

❺Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey D, et al. Candidemia: A randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. Clin Infect Dis, 2000, 30: 19 – 24.
氟康唑和安慰剂治疗念珠菌血症的随机双盲试验。

❻Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. NEngl J Med, 1992, 326: 845 – 851.
骨髓移植病人氟康唑预防真菌感染的对照研究。

❼Pelz RK, Hendrix CW, Swoboda SM, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients. Ann Surg, 2001, 233: 542 – 548.
氟康唑预防外科危重病人念珠菌感染的双盲安慰剂对照试验。

推荐阅读

Fidel PL Jr, Vazquez JA, Sobel JD. *Candida globrata*: Review of epidemiology, pathogenesis, and clinical disease with comparison to *C. albicans*. Clin Microbiol Rev, 1999, 12: 80 – 96.
复习光滑念珠菌流行病学、发病机制和临床病变,并与白色念珠菌比较。近年来光滑念珠菌病患者人数在增多,故本文很有实用性。

Kauffman CA, Vazquez JA, Sobel JD, et al. Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. Clin Infect Dis, 2000, 30: 14 – 18.
住院病人中真菌尿的大规模前瞻性多中心监测研究。

Martinez-Vazquez, C, Fernandez-Ulloa, J, Bordon J, et al. *Candida albicans* endophthalmitis in brown heroin addicts: Response to early vitrectomy preceded and followed by antifungal therapy. Clin Infect Dis, 1998, 27: 1130 – 1133.
深入研究吸食海洛因者中的白色念珠菌眼内炎,并提出治疗此症的实用方法(早期玻璃体切割加手术前后抗真菌疗法)。

Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Clin Infect Dis, 2000, 30: 662 – 668.
为念珠菌病提出的已获共识的治疗原则。

Rex JH, Sobel JD. Prophyloctic antifungel therapy in the intensive care unit. Clin Infect Dis, 2001, 32: 1191 – 1200.
有关高危 ICU 病人中抗真菌药预防疗法的全面评述。

(冯海燕 译;王小磊,郭累甫,方嘉庆 校)

第386章

曲霉病

David A. Stevens

定义

曲霉病(aspergillosis)是曲霉属微生物所致感染。它们在环境中,在人工基质上,侵袭组织时,都是真菌型(mould form)。曲霉病的临床特征和治疗归纳如表386-1。

病原和流行病学

曲霉普遍存在于外界环境,很易从土壤、空气甚至游泳池和桑拿浴中分离到。曲霉与腐物有关,可在40℃~50℃(如自身产热的有机堆肥中)生长。从堆肥、土壤和核动力厂冷却管中分离到曲霉,已引起环境和企业部门的关心。从住宅特别是地下室、匍行通道①、卧具、增湿器、通风管道、罐装工厂、柳条或草料、室内尘埃等都能分离到曲霉。调味品、糨糊、大麻等也有曲霉发现。曲霉普遍存在,因此有时正常咯出的痰中也有此物检出,也是不足为奇的。曲霉是昆虫和鸟类(包括家养和野生)的重要病原体,前者对养蜂人有重要经济意义;还能引起牛的流产。曲霉生长时产生的毒素如黄曲霉毒素(aflatoxin),是现知致癌作用最强的毒素之一,污染食物链,构成对动物和人类的威胁。对住院病人的威胁,已从感染的暴发性流行中见到,特别是建筑物翻修和新建时免疫缺陷宿主的肺感染。充当传播媒体的可能是未经滤过的空气,如空气进口处鸟粪和防火材料的污染。医院用水在病人从事淋浴等活动时的气雾化,也是新近报道的一种可能疫源。

表386-1

曲霉病的临床资料

真菌病原	曲霉:烟曲霉,黄曲霉,黑曲霉,土曲霉
主要分布	广泛存在:人类栖息场所,土壤,水,空气
主要感染途径	孢子吸入
主要致病部位	肺
免疫缺陷宿主的机会性感染	侵袭型,肺
首选药物	两性霉素B,伊曲康唑
替代药物	无

人类感染的最常见曲霉是:烟曲霉(*Aspergillus fumigatus*),黄曲霉(*A. falvus*),黑曲霉(*A. niger*),土曲霉(*A. terreus*)等菌种。有些种临床实验室很难鉴定,只能报道为"曲霉类真菌"。在组织中可能见到有隔菌丝(septate hyphae),二歧分支(类似手指互分),而组织和人工培养基中能产生典型分生孢子(conidia)也是鉴定的方法之一。如能见到分隔,则可与接合菌纲(*Zygomycetes*)中微生物鉴别,但可能与波氏假性阿利什利菌(*Pseudallescheria boydii*)混淆,除非能看到后者的典型末端孢子。

曲霉病一般来自空气传播的分生孢子,无接触传染性。

临床表现

临床曲霉病的主要类型见表386-2。侵袭性曲霉病一般见于免疫缺陷宿主(第298章),比较强的免疫抑制和抗癌疗法是发生曲霉感染的最重要原因。据报道,急性白血病尸检中发生率达41%;这些病人中,曲霉在病人死亡上起到明显作用的达89%。

①crawl space,指建筑物顶和地下电线、水管等通过的狭小空间,人须匍匐通过。

——校者

表 386-2

曲霉病综合征

侵袭性病变	哮喘
曲霉肿(真菌球)	侵袭性气道病
浅表性支气管病	支气管中心肉芽肿病
外源性变应性肺泡炎	胸膜病
混合型	局限性病变
变应性支气管肺病	心内膜炎

97%有肺受累,25%病例的感染广泛波及不同脏器。与此相似,在心脏移植受体中,感染发生率也达28%。骨髓移植受体中感染率为5%～20%,有些组群如有移植物抗宿主病的患者发生率较高,死亡率统计不一,有些病例分析是68%,有些统计在95%以上。肺和肝移植受体和其他接受皮质激素治疗的病人中,曲霉亦常见。慢性肉芽肿病并有中性粒细胞功能缺陷的病人,也存在这个问题。诊断很难,因为痰及其他培养时,都易在操作中污染曲霉。白血病患者曲霉与血癌复发特别有关,因为他们一般都有以下3～4项因素存在:白细胞减少,糖皮质激素治疗,胞毒性化疗,广谱抗生素的应用等。典型表现为发热及结节性肺浸润,特别是发展到空洞形成(粒细胞缺乏恢复时常见),或有类似梗死的楔形阴影。所有这些病变的肺病理改变都是出血性梗死(hemorrhagic infarction)和肺炎。由于曲霉易侵犯血管壁,故肺栓塞也常见。以上病变常共同引起"靶形损害"(target lesion),中心为坏死区,外有出血环围绕。

播散性病变时的靶物包括中枢神经系统,能形成典型脓肿。脑脊液(CSF)中葡萄糖水平正常,培养阴性。菌丝体(mycelia)侵入血管,能引起一种微血管病性溶血性贫血(microangiopathic hemolytic anemia)。播散还能引起Budd-Chiari综合征,心肌梗死,胃肠病,皮肤病等。食管溃疡可致消化道出血。肾、肝和心肌中也常有脓肿。

心内膜炎(endocarditis)与心脏手术有关,特别是人造部件和吸毒者的静脉注射毒品。大动脉栓塞见于83%病例,神经症候常见。但血培养阳性率只有8%,而且一般要推迟14～20日才能长出,因此生前诊断率不高,一般是由血栓的组织学检查诊断的。总存活率约5%,患者都已作过瓣膜置换。任何病人在心脏手术后出现心内膜炎或栓塞,而血培养阴性,都应想到此症。

曲霉肿(aspergilloma)的典型表现是肺上叶空洞中出现的真菌球(即菌丝和碎屑的混合物)(图386-1)。陈旧性结核性空洞中,报道有此并发症的多达11%。相关症候如咳嗽(87%),咯血(81%),呼吸困难(61%),消瘦(61%),疲惫(61%),胸痛(31%),发热(25%)等。多数病人痰培养阳性。肺有明显内在病变,大型或多发性曲霉病,抗曲霉抗体增加,结节病,有免疫缺陷等,都可使后果更为严重。

胸膜病与结核及支气管胸膜瘘有关。手术后发生,也有自发性。

变应性支气管肺曲霉病(allergic bronchopulmonary aspergillosis)常在慢性哮喘或囊状纤维化(cystic fibrosis)的基础上发生。可能是遗传易感者在特异性曲霉抗原作用下引起的。临床表现为发作性气道梗阻,发热,嗜酸性粒细胞增多,黏蛋白栓,痰培养阳性,痰中还有肉眼可见的棕色颗粒(菌丝),胸片上出现短暂浸润和平行"铁轨线"或环状标志,近端支气管扩张,上叶挛缩,免疫球蛋白E(IgE)总量增高(有症状病人尤甚)等。农业区和冬季更为常见,可能与农产品存放(特别是草料发霉)及芽孢生成有关。血、痰和肺(活检时)都有嗜酸性粒细胞增多。黏液栓中含菌丝体,可能是发生肺浸润的原因,外周萎陷、发炎,也可能是炎症性水肿。平行及环状标志是支气管扩张和增厚所致,上叶改变是肺尖进行性纤维化所致。浸润可能是非肺段性和暂时性的,临床表现为"嗜酸性粒细胞性肺炎"(eosinophylic pneumonia)和哮喘,血和痰中嗜酸性粒细胞增多;也可能是节段性,支气管被黏液栓封闭,哮喘及嗜酸性粒细胞则未必存在。双相皮试反应可能有助于诊断。以曲霉抗原作划痕试验(scratch test),速发风团潮红反应是IgE介导而抗组胺药则能阻断之,但皮质类固醇不能阻断此反应。以抗原作皮内试验(intracutaneous test),产生迟发性(6～8小时后)反应,它是IgE抗体和补体介导的,类固醇能阻断之。同样,支气管在抗原刺激下,也能发生双相反应。



图 386-1 肺曲霉病(箭头)的断层摄影。

外源性变应性肺泡炎(extrinsic allergic alveolitis)是肺曲霉病的非常见类型,在制麦芽工人中,大多与棒曲霉(*A. clavatus*)有关。患者在与病原接触4小时后,发生过敏性肺炎(hypersensitivity pneumonitis)和呼吸困难。发生症状时可能有微结节性浸润灶存在。患者有针对曲霉抗原的细胞免疫反应和IgE沉淀素,活检可见肉芽肿。但嗜酸性粒细胞增多不算突出。划痕试验阴性,但皮肤试验4小时即有反应,活检有免疫球蛋白和补体存在。支气管激发后,4小时出现反应,有系统症状和限制性缺陷,但无气道阻力。此病能发展为不可逆性纤维化。大量吸入孢子后,也能发生同样病理生理反应(孢子一般来自外界环境)。24小时内即有症状,活检可见肉芽肿。

肺曲霉病的其他重要类型还有**浅表性支气管病**(superficial bronchial disease)(急或慢性支气管炎,痰有棕色颗粒),**外源性哮喘**(extrinsic asthma)(空气传播的分生孢子所致),**支气管中心性肉芽肿病**(bronchocentric granulomatosis)(支气管周破坏病,有喘息或发热、消瘦等症候)。曲霉肿、变应性肺泡炎和浅表型改变很少发展为侵袭性病变。但也可能发生一种侵袭性较大的气道病,为溃疡性、假膜性或斑块样气管支气管炎(特别是在免疫缺陷宿主中),可能是实质侵袭的先兆。**慢性坏死性肺曲霉病**(chronic necrotizing pulmonary aspergillosis)是一种尚未充分界定的病变,一般发生在有基础肺病的患者,常有侵袭性病变和曲霉肿的特征。

局部侵袭性病变的实例很多,一般都很重,如对烧伤创口的侵袭,角膜炎,外耳炎(热带更多),局灶性鼻炎(免疫抑制及粒细胞缺乏宿主更多),鼻窦炎(这些宿主和牙科手术后),骨髓炎,眼内炎(真菌血症,外伤或手术后)等。皮肤溃疡与胶布条的使用有关。吸毒者由血源性播散引起的病灶,与肺侵袭性病变时的情况相似。非侵袭型鼻窦病主要为变应性改变和嗜酸性粒细胞增多。引流和皮质类固醇治疗有效。

诊断

有些诊断方法,已在各相关综合征中提及。曲霉抗体已有多种检查方法,抗原制品也有多种。从较常报道的检测资料看来,对变应性疾病和曲霉肿的敏感度似较高,而对侵袭性病变的敏感性则甚低。但因假阳性反应甚少(即使有其他真菌病存在时),因此阳性结果对侵袭性病例可能是很有意义的。针对曲霉抗原的特异性IgE和IgG抗体,是变应性病变的另一辅助性血清学诊断。痰培养在某些情况下(特别是中性粒细胞缺乏病例,发热时尤甚)阳性预期值不错,但一般阳性率只有8%~34%,须由组织取样,以利诊断。粒细胞缺乏病人的前瞻性鼻培养有一定意义,因为鼻培养阳性(特别是鼻有曲霉损害时)可为肺或鼻窦病作出早期诊断。但是肺曲霉病时鼻培养常为阴性。血清中半乳糖甘露醇聚糖抗原(galactomannan antigen)最初是以乳胶凝集法测定,以后是用酶联免疫吸附法(ELISA)检测,适用于侵袭性疾病的鉴定,特别是系列监测时一再阳性和用于疗效追查时。有些实验室证明:聚合酶链反应(PCR)检查血中曲霉DNA,特异性和敏感性都很高;在少数实验室中,从血清检出葡聚糖很被看好。支气管肺泡灌洗液培养或细胞学检查也可用于侵袭性病变的诊断。所有血清诊断法都有一个问题,即没有一种全国通用的规范技术。医生必须了解标本送达实验室的有关背景资料,即对不同综合征的测试敏感性和特异性。

病情严重时,采取积极的介入性方法及早做出组织学诊断,可能是使病人免于死亡的关键措施。在某些临床情况下,从培养中反复分离到同一微生物种,特别是支气管灌洗或其他支气管内膜培养时,符合侵入性病变;有时甚至一次痰培养结果对侵袭性病变的治疗也有很大启迪(特别是培养生长厚重时)。但培养阴性不能排除侵袭性疾病。血培养很少有帮助。最初怀疑这项诊断时开始即做胸部CT扫描,可能发现外周模糊即晕轮征(halo sign),或以后发现含气新月形损害,都高度提示此症。这些放射线征反映水肿和出血也可能是与曲霉亲血管性有关的梗死。在这些情况下,即使不能从组织做出特异性微生物学诊断,但半乳甘露聚糖、PCR或葡聚糖阳性也能在推动治疗上起到很大作用。

治疗

某些情况时,及时严格化疗可使侵袭性疾病的存活率提高,当然中性粒细胞缺乏状态的恢复几乎是治疗成功必须具备的条件。但输入粒细胞、集落刺激因子(colony-stimulating factors)及促炎细胞因子(proin-

flammatory cytokines)有何作用,仍未明了。心内膜炎时,除立即进行严格化疗外,瓣膜置换似亦必要。其他部位的局限性侵袭性病变,也须系统或局部化疗,特别是玻璃体内用药和肾病时的肾造口灌洗(nephrostomy irrigation)。手术切除也有重要意义,如骨侵袭,烧伤,硬膜外脓肿,玻璃体病,非免疫缺陷宿主窦病,心内膜炎,以及心包炎时的撤管和支气管残端(肺切除后)曲霉病时缝合丝线的拆除等。侵袭性肺曲霉病化疗无效或大血管受累时,手术可能也有积极作用。胸膜病时制霉菌素(nystatin)或两性霉素局部灌注也有帮助。

有证据显示曲霉肿时的发热,咳嗽,消瘦,不适,咯血等,实有变应性成分从中作用,这可由支气管激发和特异性 IgG、IgE 的存在得到证明。这些病人以糖皮质激素治疗,可使症状改善。静脉注射两性霉素 B 治疗曲霉肿,疗效并不比常规肺清洁疗法好。通过导管向空洞内灌注抗真菌药,是一种大胆疗法,也已有人尝试。

曲霉肿的手术疗法尚有争议。收集几份报道的手术总死亡率是 7%,但也有些大规模病例分析中高达 14%。手术并发症方面,综合几份报告为 22%(范围 7% ~60%),而且手术成功后,也能发生新的曲霉肿。另一方面,在不同病例系列中,有适当随访治疗但未手术的病例 18% ~20% 死于并发症(一般是咯血),约半数病例症状和放射线征都已取得明显改善。但有一点是已取得共识的,即手术切除治疗复发性严重咯血有一定作用。还有一种权宜之计备选,即支气管动脉选择性栓塞化,制止出血。伊曲康唑(itraconazole)口服,可用于慢性曲霉肿的治疗。

变应性疾病方面,有些措施如脱敏(hyposensitization)和回避环境中变应源都未收效。色甘酸(cromolyn)多数病例也难收效。抗真菌药气雾化吸入可使病情缓解,但不能防止复发。治疗临床疾病比可由激发试验证明的药物封闭作用更为复杂。持续系统应用糖皮质激素,可以防止急性浸润和某些伴随症状。间歇性应用糖皮质激素或为长期治疗者增加药量,可使症状明显的发作迅速消散,IgE 增高和肺活量减低病人,也应如此。支气管扩张剂可使急性发作缓解,白三烯修饰剂可能也有好处。糖皮质激素长期疗效如何,尚未尽悉,但在长期解除呼吸困难和喘息上,不是很有效的,也不能防止伴随的支气管扩张的发生。一项伊曲康唑口服的随机试验则证明可使病情缓解,类固醇剂量也能缩减。外因性肺泡炎的正确疗法,是回避刺激物。

需要系统性化疗时,临床经验大多是应用脱氧胆酸形式的两性霉素 B。但对免疫缺陷宿主的侵袭或播散性病变,特别是骨髓移植受体的脑和肝病,追踪记录一般不佳。免疫缺陷宿主应迅速用达治疗全量,如能耐受,日量应在 1 mg/kg 以上。有些菌种如土曲霉,对两性霉素可能耐药性更大。侵袭性曲霉病幸免于难,又将发生中性粒细胞减少的病人,预防疗法可能有一定作用。体外试验利福平(rifampin)对两性霉素 B 的抗曲霉作用几乎都是增强的,而氟胞嘧啶(flucytosine)的作用则难以预测。动物模型证明这些药物联合应用,疗效优于两性霉素单独应用。支持联合治疗的临床资料还很有限,但鉴于单以两性霉素治疗侵袭性病变的记录不佳,因此探索联合用药的治疗途径似属合理,特别是协同作用已从体外试验得到证明时。唑类药物中,伊曲康唑单药治疗侵袭性曲霉病,有效率亦相似,因此如病人可靠,药物能被充分吸收(由血清浓度监测证实),未用其他能与伊曲康唑相互作用的药物,治疗上也不存在困难,亦不失为一可用选项。使用两性霉素后,改以依曲康唑口服延续治疗也是合理和安全的。有一种环糊精(cyclodextrin)新口服液可使吸收减少,不能口服或吸收障碍的病人,有静注剂型。还有一种新唑剂:伏立康唑(voriconazole),随机试验证明疗效优于常规化疗。脂质络化的两性霉素 B 可用剂量高于脱氧胆酸两性霉素 B,虽疗效相似,但肾毒作用较小,价位则较高。新抗真菌药棘白菌素(echinocandins)和卡泊芬净(capsofungin),前者抑制葡聚糖合成,已证明在体内有抗曲霉作用,后者亦已获准应用,有资料证明常规化疗无效的顽固病例,本品治疗亦可收效。多烯类、唑类和棘白菌素联合治疗也在探索中。近来一项临床试验发现伏立康唑疗效良好,●但尚须对其所有系统治疗剂型作进一步临床试验。治疗要持续到损害消失,培养阴性,内在可逆性诱因都已消除后。过去治疗有效的病人,如又发生免疫抑制或中性粒细胞缺乏,也应考虑复治。

预防

易感病人如免疫缺陷宿主的抗真菌药鼻内、吸入

或系统应用,变应病人的吸入或系统用药,可以防止疾病的发生,减少治疗的需要。减少空气传播的孢子,如对医院空气进行滤过处理,病人在病房时减少可使孢子数量增多的维护活动,防止尘埃,限制污染物(如盆栽植物)等,据信对暂时处于免疫抑制或中性粒细胞减少境地的病人是有意义的。

A 级论证文献

❶Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med, 2002, 347:408 – 415.
伏立康唑与两性霉素 B 作为侵袭性曲霉病基本疗法的比较。

推荐阅读

Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M, et al. Invasive aspergillosis: Disease spectrum, treatment practice, and outcome. Medicine, 2000, 79:250 – 260.
595 例非随机性侵袭性曲霉病分析,包括部位、治疗和转归等。

Stevens DA, Kan VL, Judson MA, et al. Practice guidelines for diseases caused by Aspergillus. Clin Infect Dis, 2000, 30:696 – 709.
美国传染病学会为曲霉病提出的治疗原则。

Torres HA, Pivero GA, Lewis RE, et al. Aspergillosis caused by nonfumigatus Aspergillus species: Risk factors and in vitro susceptibility compared with *Aspergillus fumigatus*. Diagn Microbiol Infect Dis, 2003, 46: 25 – 28.
本文证明侵袭性曲霉病更易对抗真菌药发生耐药性,而其病原则多是非烟曲霉类曲真菌。

(王贤才 译;王小磊,方嘉庆 校)



第 387 章

卡氏肺囊虫肺炎

Judith E. Feinberg
Fred R. Sattler

卡氏肺囊虫肺炎(肺孢子虫病)(*Pneumocystis carinii* pneumonia <PCP>)作为获得性免疫缺陷综合征(AIDS)初发症候出现的虽已减少近半,但在美国疾控中心(CDC)近来的报告中,仍然是最常见的 AIDS 界定性感染(第 415 章)。而在 AIDS 病人的二次和三次发作中,以此病出现的,也还大有人在,只是未作详尽报道而已。

肺囊虫病中至重度发作时,发病率明显,即使得到有效治疗,死亡病例也达 20%。轻度发作时病死率不到 5%,但却可能成为诊断难题,因为症状和体征都与社区获得性细菌感染相似,接受预防的病人,病情表现可能不典型。因此必须在气体交换改变和肺损害还很轻微时作出诊断,这样才能使住院率和死亡率降到最低限度。为人类免疫缺陷病毒(HIV)感染病人提供医疗服务的医生,必须熟悉卡氏肺囊虫感染的各种临床症候,以尽早发现,及早诊治。

病原学

卡氏肺囊虫(卡氏肺孢子虫)是真核微生物,形态学特征与原虫相似。它不能在真菌培养基上生长,抗真菌药治疗鲜有效验,也支持它是原虫的观点。但卡氏肺孢子虫对真菌染料有亲和性,超微结构上也与真菌相似,而其 16S 核糖体 RNA 和线粒体 DNA 的分子分析则表明种系发生(phylogenesis)上与子囊菌纲酵母(*Ascomycetes* yeasts)关系密切。线粒体 DNA 碱基序列含有 NADH 脱氢酶亚单位和细胞色素氧化酶(cytochrome oxidase)亚单位基因,与真菌具有 60% 同源性,而与原虫的同源性则仅 20%。卡氏肺孢子虫的二氢叶酸盐还原酶(DHFR)像真菌一样,也是单一酶,分子量比原虫的胸苷酸合成酶(thymidylate synthetase)与 DHFR 的双重酶小。

以上不只是纯学术性探讨。卡氏肺囊虫对两性霉素和唑类抗真菌药虽无效验,但新抗真菌药如棘白菌素(echinocandins)和丘白霉素(papulocandin)能抑制其囊壁合成 β-葡聚糖。这些药物对实验性感染中的包囊和滋养体都有效,而传统的抗肺囊虫治疗只能作用于滋养体。现正开发对卡氏肺囊虫生活史中各期都有效的新疗法,以提高疗效。

流行病学和传播

生后最初数年中,几乎所有儿童都有曾与卡氏肺囊虫接触的血清学证据。对此最为人认可的设想是肺内卡氏肺囊虫一直是处于潜伏状态,要到免疫系统严重抑制时,才会激活为活动性病变。但是慢性带虫状态却没有得到多少资料的支持,因为无论是既往健康者尸检时的肺切片,还是有免疫活力成人的支气管肺泡灌洗液(BAL)聚合酶链反应(PCR),都未检出过肺囊虫。

免疫缺陷病人肺中可能意外发现卡氏肺囊虫,还可在无组织学感染证据的情况下,检出遗传序列。病例群集性和家族性传播也有报道,对 HIV 感染病人的一项自然病史研究发现:上呼吸道感染高峰在冬季,卡氏肺囊虫肺炎则要推迟 4 个月,提示可能是在这以前,社区呼吸道感染常见时期,由感染性气溶胶获致卡氏肺囊虫的。以上资料也提示:卡氏肺囊虫可能是由人际传播获得的。

发病机制和病理生理

经氢化可的松(cortisone)处理的大鼠,吸入卡氏

肺囊虫是通过纤连蛋白(fibronectin)贴附于Ⅰ型肺泡细胞。数周后,即能由肺泡间隙检出卡氏肺囊虫集群。以后肺泡即为此物充斥,说明复制虽慢,增生量则甚可观。从中可以分辨出两种形态,大部分都是多形性小滋养体,为数稍少的是更成熟的厚壁较大包囊,内含囊内小体可达8个。组织学检查的典型改变是泡沫样肺泡渗出物,由卡氏肺囊虫胞膜、表面活性物(surfactant)、宿主蛋白和少量肺泡巨噬细胞等构成。随着感染的发展,间壁肥大,出现间质水肿,单核细胞聚集;人体改变亦与此相似。

以上改变促使肺泡毛细血管通透性增加,并伴有以下生理改变:气体交换障碍,膜扩散量、顺应性、肺通气总量和肺活量等均减低。抗肺囊虫治疗开始后不久,还会因炎症反应而使肺功能减低更甚,表现为氧合功能的迅速下降,3~4日后达到谷底。这种炎症反应看来是肺泡巨噬细胞释放的白介素(IL)-1,IL-6,IL-8以及肿瘤坏死因子α(TNF-α)促成的。胞壁的β-葡聚糖成分对TNF-α有调节作用,这也进一步提示卡氏肺囊虫是一种真菌。

感染的危险因素

在大鼠模型中,T淋巴细胞枯竭是发生卡氏肺囊虫肺炎的关键性决定因素。人类的肺囊虫是随同淋巴网状恶性损害、某些先天免疫障碍、实体器官移植(受体)和环孢素/皮质激素治疗等情况发生的,而T细胞不同程度的功能缺陷则是这些情况的共同特征。HIV病人发生卡氏肺囊虫肺炎的风险,与有CD4表面表型的T淋巴细胞减少有关。初发时$CD4^+$T细胞计数一般都在50~70,HIV初发感染期间,当$CD4^+$T细胞计数因治疗而暂时减低至100以下时,即有可能发生卡氏肺囊虫肺炎,提示发生感染的重要决定因素是$CD4^+$T细胞绝对数,而不是HIV的感染时期。虽然90%以上感染发作都是在总数<200时发生的,但是CD4+T细胞数迅速减低并有鹅口疮(thrush)和原因不明性发热(>100℉,热程>2周)的病人,$CD4^+$细胞计数虽高于此,也能发生卡氏肺囊虫肺炎。

组织病理学

有卡氏肺囊虫肺炎的AIDS病人,肺组织镜检可见肺泡内嗜伊红性泡沫样渗出物明星,Ⅱ型肺细胞增生,但肺间质炎症则甚轻微。检查卡氏肺囊虫须特殊染色。包囊直径都是5~7 mm,很易萎陷,形成盔状或香蕉状。滋养体较小,直径1~4 mm,与包囊不同,形态多样。

肺泡常为弥散性损害,间质纤维化约见于6%病例,腔内纤维化则几乎见于40%病例。纤维化似与炎症反应的轻重和疗程长短有关。与此相反,急性渗出性肺泡改变则不多见,肺活检发现透明膜的不到5%,但个别病例也可极为突出,肺泡的典型嗜伊红性渗出物反被掩匿不显。其他较少见组织学改变有肺膨出(pneumatoceles)和空洞,肉芽肿(granulomas),肺间质淋巴细胞浸润,微观钙化(microcalcifications),血管炎,肺泡蛋白沉积(alveolar proteinosis)等。有空洞和气胸发生的病人,卡氏肺囊虫侵入间质,但与典型病例不同,大多以滋养体出现。

临床表现

重要的是早期发现和早期治疗。由图387-1可见:就诊时室内空气氧分压(PaO_2)<75 mmHg,肺泡-动脉氧差(A-a DO_2)≥35 mmHg的病人,发生致死性转归的风险即进行性增高。因此医生必须熟悉卡氏肺囊虫肺炎的典型症候和非寻常表现。

典型表现

AIDS病人的卡氏肺囊虫肺炎起病常甚隐匿。主要症状是干咳,可能已有数周。胸骨后憋闷,咳嗽和吸气时更甚。80%~90%病人都发热。以后发生呼吸困难,此时氧合功能已有中至重度障碍。与此相反,HIV血清学阴性病人的卡氏肺囊虫肺炎一般急性起病,有高热,胸片亦有异常。

体征常为局限性和非特异性。轻度发作时常无呼吸急促,但严重发作时常有呼吸窘迫,致须动用呼吸辅助肌。听诊常仍正常,只约30%~40%病例能听到啰音,常为晚期症候,表明病情已较严重。个别病人喘息或有明显支气管痉挛。有一份报告指出:84%病例呼气峰值流速(PEFR)<80%预期值,他们中间,54%扩支治疗有效,而无肺囊虫病例PEFR减低的只有23%,扩支治疗有效者3%。

肺外体征可能也有助于诊断。未服抗真菌药的病人,几乎都有鹅口疮。面部脂溢性皮炎(seborrheic

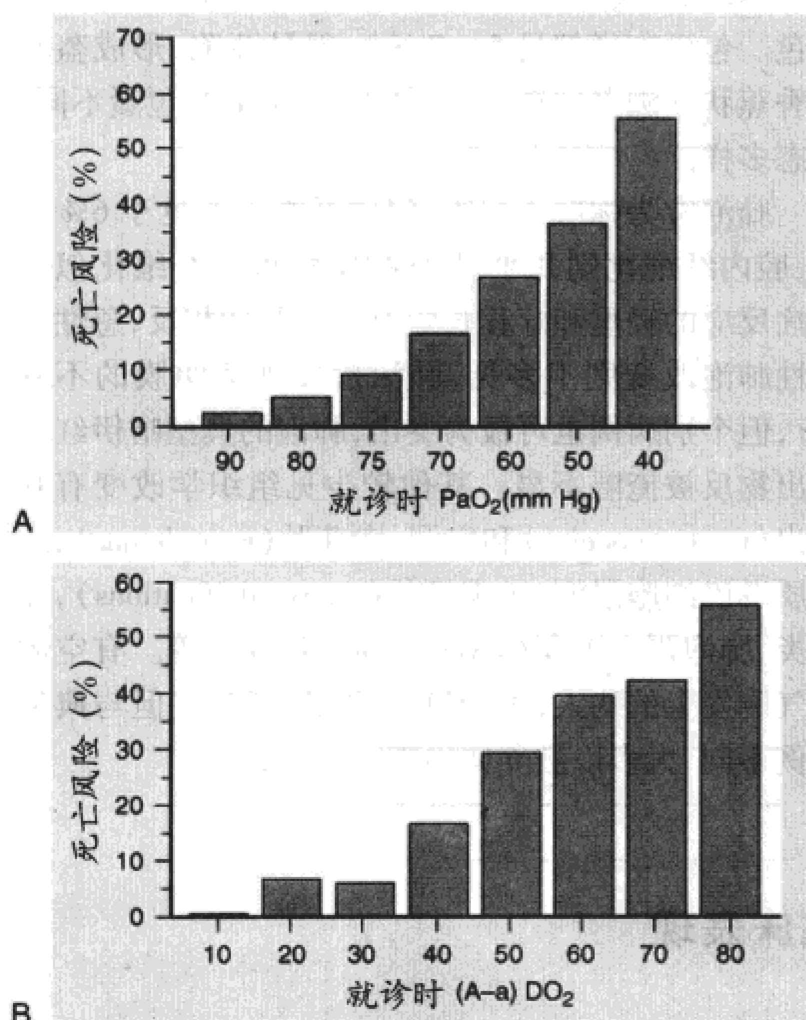


图 387-1 A,接受常规治疗,未用辅助性皮质类固醇病人住院时死亡风险与室内空气条件下氧分压(PaO_2)的关系。B,接受常规治疗,未用辅助性皮质类固醇治疗病人住院时死亡风险与肺泡-动脉氧差(A-a DO_2)的关系。(仿 U. S. Public Health Service. Consensus Statement on the Use of Corticosteroids as Adjunctive Therapy Pneumocystis in the Acquired Inmunodeficiency Syndrome. www.cdc.gov)。

dermatitis)也常见。全身淋巴结病淋巴结 > 1 cm 的则不多见,因为卡氏肺囊虫肺炎病人一般都有严重免疫缺陷,淋巴结增生不良。

据一项包括 2526 例男子和 544 名妇女的研究报道,妇女更易因初次发生卡氏肺囊虫肺炎而住院,白人住院较少,住院病人中死亡者也较多。临床病程上的这些差异,提示 HIV 感染妇女中,卡氏肺囊虫肺炎得到早期诊断的较少。

非典型表现

气胸和空洞形成

气胸(pneumothorax)可能与顽固性支气管胸膜瘘和慢性肺空洞有关,以此就诊的病人已在增多,约见于10%发作。如某医疗中心统计,1030 例 AIDS 病人中,有自发性气胸的 20 例(2%);约 50% ~95% 发作都与活动性卡氏肺囊虫肺炎有关。HIV 阳性病人的自发性气胸,应注意追查,在促使肺复张的同时,还须治疗卡氏肺囊虫肺炎。

肺组织破坏和空洞形成,可能是孤立性薄壁空洞,也可能是区域性蜂窝样,或为大泡性。以上改变常为双侧性,一般都在上叶,出现在气胸之前。空洞形成和气胸,最初可能与喷他脒(pentamidine)预防性吸入有关,但也可见于未做气雾吸入的病例,非吸烟者初次发作,还可见于有过支气管镜检查、机械通气和气压伤(barotrauma)的病人。

原因不明性发热

有些 AIDS 病人的卡氏肺囊虫肺炎可以隐原性发热出现,呼吸系统症状甚少或无。主要为高热、盗汗、疲惫、违和等非特异性症状。这类病人的其他原因不明性发热还有隐性鼻窦炎,巨细胞病毒性视网膜炎,播散性鸟分枝杆菌(*Mycobacterium avium*)感染,心内膜炎等,皆须排查;注意运动时氧饱和度不足和卡氏肺囊虫的组织学证据。

卡氏肺囊虫的肺外感染

卡氏肺囊虫肺炎病人中,约 0.3% ~3.5% 有该虫的肺外感染。诊断肺外卡氏肺囊虫感染时,半数以上病人已有卡氏肺囊虫肺炎偕发。11 例急性卡氏肺囊虫肺炎病人中,5 例以 PCR 法从血中检出该虫 DHFR 基因核苷酸序列,提示已有血源性播散发生。

临床表现包括外听道息肉,乳突炎,脉络膜炎,血管炎所致皮肤损害和指或趾坏死,小肠梗阻,腹水(胃和十二指肠有肉眼可见的结节),肝或脾浸润,肺门或纵隔淋巴结病,甲状腺炎,胸腺受累,骨髓感染所致细胞减少等。尸检时播散性感染还在其他脏器中得到证实,包括腹部淋巴结,胰,胃黏膜,肾上腺,心肌,肾,中枢神经系统等。最常受累的是淋巴结,肝,脾,骨髓等处。

受累脏器的组织学检查可见嗜伊红性泡沫样渗出物,特殊染色可以发现卡氏肺囊虫。但与肺感染不同,这些损害常会钙化(点状或为轮缘状),血管炎时管壁侵袭明显可见。

非特异性症状以发热、出汗为主。有两处肺外感染,伴有特异性症状和体征:甲状腺受累可有颈痛,甲状腺功能亢进或减退,甲状腺肿等,后者可能是多结

节性,也可能是孤立性颈部肿块。甲状腺^{125}I扫描常为“冷”结节,诊断可由细针穿刺作出。脉络膜炎表现为稍见隆起的黄白色斑块,一般只限于脉络膜,不致累及网膜血管(这与巨细胞病毒性视网膜炎时不同),亦无眼内发炎征象。发现典型脉络膜损害,可能是提示播散性感染的最早线索。虽然几乎90%病例都已受累,但脉络膜炎可能是肺外感染的唯一表现。

广泛性肺外感染提示预后不良,常伴有脏器衰竭和死亡,但单个部位的肺外受累,抗肺囊虫治疗收效亦常甚佳。

实验室检查

肺功能试验

低氧血症(hypoxemia)是肺囊虫肺炎的最实用标志,并对转归有重要提示作用。80%以上发作,就诊时,$PaO_2 < 80$ mmHg或A-a $DO_2 > 15$ mmHg(室内空气)。PaO_2和A-a DO_2及胸片正常或大致正常的病人,分级运动试验(graded exercise tests)可使A-a DO_2增高,氧饱和度不足很易由脉搏血氧计检出。一氧化碳扩散量(DLco)也是敏感指标,虽无特异性,但如DLco > 80%.,肺囊虫诊断也难成立(阴性预测值 > 98%)。有哮喘的AIDS病人如有咳嗽和低氧血症,只要后者完全是支气管痉挛造成的,DLco仍应正常。

放射线检查

常规放射线检查

常规胸片的典型改变是间质浸润,始于肺门周围,先向肺下以后向肺上野发展为蝶形浸润。但肺尖常能幸免。较晚期感染可在间质病变基础上,出现肺泡和支气管气像(air bronchograms),但也有约10%病例是以肺泡浸润为其最初征象。由于卡氏肺囊虫肺炎极常见,放射线改变也大相径庭,约10%~30%病例的改变不典型,为非对称性浸润,或以上叶浸润为主,特别是接受喷他脒预防性吸入的病例。其他非典型改变还有囊肿,肺膨出,空洞形成,蜂窝样改变,气胸,淋巴结病(有时还伴有钙化),胸水,脓肿,肺叶或肺段实变,孤立性肺实质结节,支气管内膜结节所致梗阻后浸润等。有一份100例卡氏肺囊虫肺炎统计指出:34%确定有囊肿,其中32例为多发性囊肿,直径1.0~5.0 cm,主要在上叶。经肺囊虫感染的特异治疗后,多数病例的囊肿都能部分或完全消失,但34例中,12例(35%)发生气胸,而无囊肿病例30人

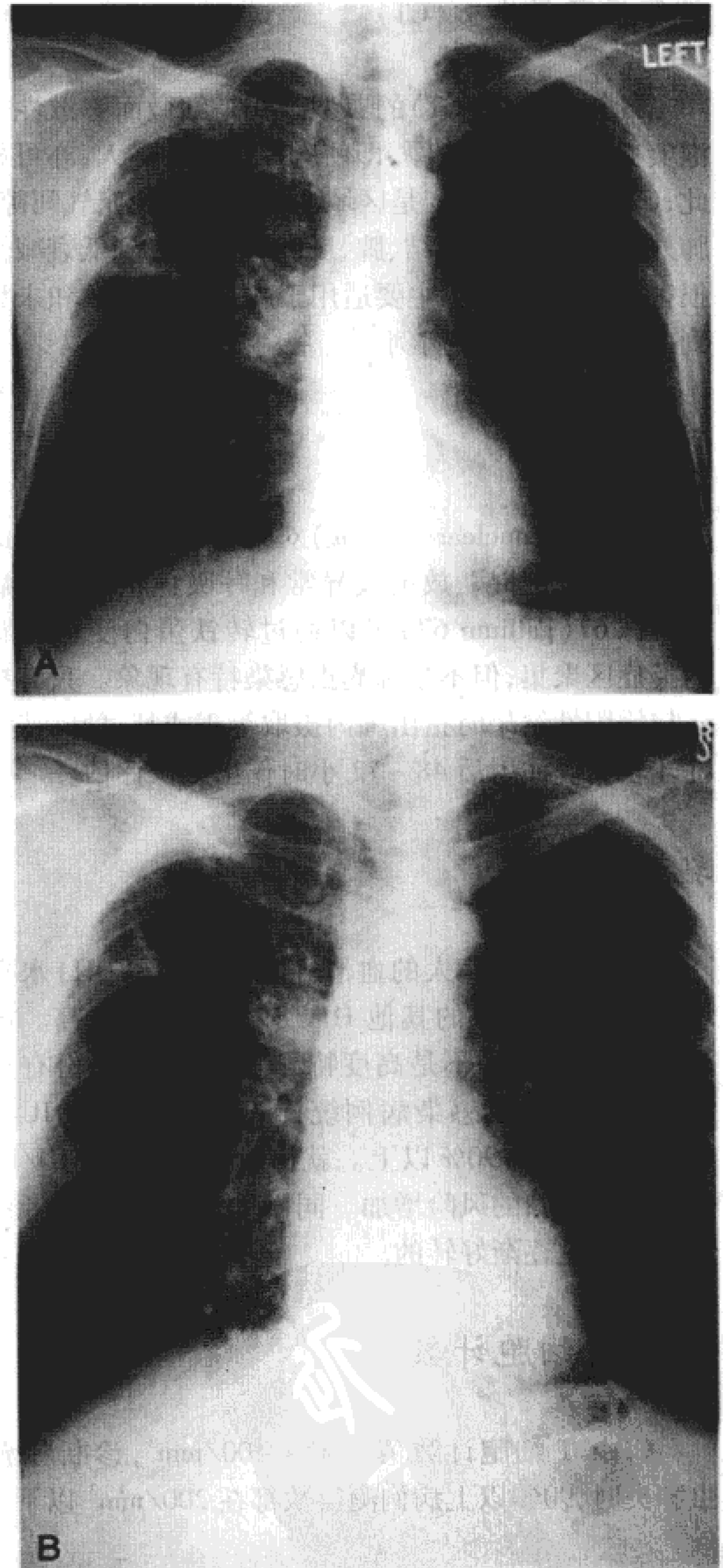


图387-2 A:这是一位42岁同性恋男子的胸片,他以14个月来慢性咳嗽、稍事活动即感呼吸困难和体重减轻25磅等前来就诊。入院后以4种常规抗结核药加阿米卡星治疗8周,但结核杆菌培养一直阴性。此时诱生痰复查发现大量卡氏肺囊虫。B:同一病人经3周TMP-SMZ口服疗程(TMP剂量为每日15 mg/kg)后的胸片。治疗完成时,咳嗽和呼吸困难完全消失。

中只有2人发生气胸。这些囊肿性空洞性损害，可能酷似结核(图387-2)。已确诊肺囊虫感染病人中，约10%～20%就诊时胸部放射线检查正常。

计算机断层摄影(CT)

计算机断层(CT)的典型改变是细微而弥散性肺泡实变，支气管壁增厚，即使胸片正常的病人，亦可如此；CT的次常见改变是区域性实变及囊状充气间隙。肺外感染病人，淋巴结、脾、肝和肾可能见到低衰减性损害和钙化征。CT主要适用于胸片所见正常和未想到的肺外囊虫感染病例。

核显像

核显像(nuclear imaging)对某些病人可能有辅助意义，如慢性肺病、放射线异常和呼吸症状加剧等病人。镓67(gallium 67)可以通过转铁蛋白受体在肺内炎症区聚集，但不是肺囊虫感染特有现象。只有报告扫描阳性结果时指出肺内摄取等于或超过肝，特异性才较高。注射后48～72小时作出影像评估。

乳酸脱氢酶

肺囊虫肺炎病人的血清乳酸脱氢酶(LDH)水平增高，比情况相似的其他HIV肺并发症病人高。虽然血清LDH水平不是高度特异性的，但有一份有呼吸困难的肺囊虫感染病例统计表明：以>220 IU/L划线，敏感性在90%以上。就诊时LDH>500 IU/L，提示死亡转归的风险增加。同样重要的是：幸存者系列测试也是逐渐好转的。

$CD4^+$T细胞计数

$CD4^+$T细胞计数值一般<100/mm³，诊断肺囊虫肺炎时，90%以上病例测得数都在200/mm³以下。

诊断

支气管肺泡灌洗

支气管肺泡灌洗(BAL)是诊断基石，敏感性可达86%～96%。但曾吸入喷他脒和以上叶病变为主的病例，诊断效率较低(只约62%)。有几种方法可以增加这类病人的诊断率。如两侧BAL即可使诊断率达到94%，而此前只作过一侧BAL的为84%。由上叶灌洗检出的肺囊虫数可能比下叶多出数倍，因此受累部位采样也能使阳性率提高。

经支气管活检

支气管活检如无人为挤压，包含肺泡不少于25个，则诊断率也能达到BAL水平。二者兼用，诊断敏感度接近100%。鉴于支气管活检的气胸风险，BAL更为可取。

诱生痰

高渗盐水超声雾化吸入，可以取得肺分泌物。这样取得的样本如先以黏液溶解剂化解口腔碎屑，再离心送检，利用细胞染色技术，诊断率15%～90%。卡氏肺囊虫单克隆抗体荧光染色，诊断效率最高。但因敏感度还不尽一致，阳性率能保持在80%以上，也只限于少数医疗中心，因此诱生痰检查阴性，不能排除诊断。

卡氏肺囊虫的鉴定

包囊壁染色

从临床标本鉴定卡氏肺囊虫，常规染色一般是用Gomori乌洛托品银(methenamine silver)，因为此法染色检查，敏感度一般在95%以上。甲苯胺蓝O(toluidine blue O)也能使包囊染色，而且着色更快，可靠性也不相上下。

非囊壁染色

常用Wright-Giemsa染色和Diff-Quick染色，可使滋养体、包囊核和中间型着色，30分钟内即可完成染色。但约10%～15%病例的肺囊虫可能疏漏。Papanicolaou银染是使卡氏肺囊虫集群周围的非特异性泡沫着色，肺囊虫本身不能立即鉴定到。但因检查快速，可用于筛查。

免疫化学染色

单克隆抗体免疫荧光染色，用于BAL时诊断

率>90%,用于痰样检查时,似比银及 Wright-Giemsa 染色更为敏感。

分子鉴定

寡核苷酸探针(oligonucleotide probes)和 PCR 法检查卡氏肺囊虫的效果很好,可使诊断率提高,特别是用于诱生痰时。

治疗

初期治疗

治疗成功的关键是要及时想到本病,在病情尚轻时,及时施治。由于诱生痰和支气管镜检查一般都要经过若干小时后才会进行,而特殊染色结果也未必都能立即取得,因此卡氏肺囊虫肺炎临床症候典型的病人,如有中至重度低氧血症,应先作经验性治疗。这样做不会影响诊断,因为治疗开始数周后,仍能从肺组织和分泌物中检出大量卡氏肺囊虫。

重度发作

肠外疗法

氧交换已有中至重度障碍,PaO_2 <70 mmHg 或 A-a DO_2 >35 的病例,初期应由肠外治疗(表 387-1)。一些口服生物利用率高的药物如甲氧苄啶-磺胺甲噁唑(TMP-SMZ),高度低氧血症时口服后肠内吸收可能难以掌握;AIDS 病人即使并无腹泻,也可能有肠病和吸收不良,因此口服给药可能达不到治疗浓度。

甲氧苄啶-磺胺甲噁唑

TMP-SMZ 的抗叶酸组合,是治疗重型发作的"金标准"(第 415 章,第 421 章)。涉及病例数都在 300 以上的前瞻性双盲研究都证明:TMP-SMZ 治疗 AIDS 病人肺囊虫,疗效优于三甲曲沙(trimetrexate),阿托伐醌(atovaquone),喷他脒雾化吸入。虽然 TMP-SMZ 与肠外应用喷他脒,尚未通过类似严格研究进行比较,但 TMP-SMZ 发生严重毒性反应是较少的。

TMP-SMZ可能发生的最常见严重毒性反应是中

表 387-1

卡氏肺囊虫肺炎初次治疗的正规疗法

静注疗法	
1. TMP-SMZ	TMP 量 5 mg/kg,q6~8h
2. 喷他脒*	4 mg/kg 每日 1 次
3. 三甲曲沙加甲酰四氢叶酸	体重<50 kg:三甲曲沙 1.5 mg/kg 每日 1 次,加亚叶酸 0.5 mg/kg IV 或口服 q6h 体重 50~80 kg:三甲曲沙 1.2 mg/kg 每日 1 次,加亚叶酸 0.5 mg/kg IV 或口服 q6h 体重>80 kg:三甲曲沙 1.0 mg/kg 每日 1 次,加亚叶酸 0.8 mg/kg IV 或口服 q6h 三甲曲沙末剂后,亚叶酸继续使用 72 小时
4. 克林霉素+伯氨喹基质(口服)†	克林霉素 600~900 mg q8h,加伯氨喹 15~30 mg 口服,每日 1 次
口服疗法	
1. TMP-SMZ	双倍剂量片 2 片 tid
2. TMP 加氨苯砜	TMP 4~5 mg/kg tid+氨苯砜 100 mg 每日 1 次
3. 克林霉素+伯氨喹基质†	克林霉素 450~600 mg tid 或 qid,加伯氨喹 15~30mg 每日 1 次
4. 阿托伐醌‡	750 mg tid
雾化吸入疗法	
1. 喷他脒	600 mg 每日 1 次,Respirgard Ⅱ雾化吸入§

*肌内注射可能引起无菌脓肿,不宜选用。

†可能存在吸收障碍的情况(如高度低氧血症,呕吐,腹泻,肠麻痹,吸收不良等)时,不宜以此联合治疗,因为只凭克林霉素,对卡氏肺囊虫无效。

‡须与油脂食物同服,空腹服药时,血清浓度仅达 1/3~1/4。

§ 50 磅/吋² 及 8 升/分条件下给氧。

性粒细胞减少(表 387-2)。由于这种反应与剂量相关,因此用量以较小为宜(TMP 每日 15 mg/kg)。已有几项对照研究证明这样的剂量对严重发作时可望取得的存活率是≥88%,提示对病人转归并无不利影响。

肠外喷他脒疗法

喷他脒肠外疗法亦极有效。但像 TMP-SMZ 一样,毒性反应也很常见(表 387-2)。如有一项研究指出,至少经过 14 日治疗的患者中,发生肾脏毒性反应的达 64%(血清肌酐增高>1 mg/L),低血压 27%,低血糖 21%。肾功能障碍和低血糖与剂量相关,用药 2 周后或总量>4 g 时更易出现。低血压一般是在静脉输注期间或其后不久发生的,可能持续数小时,也可能持续数月。

表 387-2

卡氏肺囊虫肺炎常规治疗的毒性反应

药物	药物毒性反应的常见表现	药物毒性反应的不常见表现
TMP-SMZ	发热 麻疹样皮疹 恶心呕吐 中性粒细胞减少* 血小板减少† 贫血‡	Steven-Johnson 综合征 剥脱性皮炎 腹泻 肝功能试验异常 血清肌酐增高 高钾血症 低钠血症 肾损害 幻觉，激动
喷他脒肠外应用	发热 麻疹样皮疹 恶心呕吐 肾损害 低血糖 胰腺炎 低血压	低钙血症 室性心动过速/纤维性颤动 扭转型室性心动过速 中性粒细胞减少 血小板减少 肝功能试验异常 酮症酸中毒和糖尿病 低镁血症 肌红蛋白尿 血尿
三甲曲沙+亚叶酸	发热 中性粒细胞减少	肝功能试验异常 麻疹样皮疹 血小板减少 黏膜炎
氨苯砜	发热 麻疹样皮疹 恶心呕吐	正铁血红蛋白血症 溶血性贫血 砜剂综合征
克林霉素	发热 麻疹样皮疹 腹泻	肝功能试验异常 艰难梭菌性结肠炎
伯氨喹	恶心 腹部不适 中性粒细胞减少	高铁血红蛋白血症 溶血性贫血 高血压 心律失常
阿托伐醌	皮疹	发热 恶心呕吐 肝功能试验异常
喷他脒雾化吸入	咳嗽 支气管痉挛 金属味	接触性皮炎 麻疹样皮疹 低血糖 胰腺炎 肾损害

* 降至 $<1000/\mu L$

† 降至 $<50000/\mu L$

‡ 血红蛋白降幅 $>2g/dL$

低血糖是最难预料的反应，约见于 10% ~20% 以喷他脒治疗的 AIDS 病人，它是胰 β 细胞溶解释出胰岛素，血清胰岛素水平突发增高所致。由于喷他脒能与组织长期结合，因此停药后仍有可能突发低血糖，末剂用后 2 周，尚有发生致死性反应的报道。发现低血糖时，喷他脒即应停用，每日以毛细血管葡萄糖测定法严密监护病人，持续数周。

三甲曲沙

三甲曲沙(trimetrexate;NeuTrexin)是强烈抗真菌剂，与卡氏肺囊虫 DHFR 结合能力几乎为甲氧苄啶的 1500 倍，并在肺囊虫内浓缩。但须同时配用亚叶酸(leucovorin;folinic acid)，以防骨髓抑制。比较研究表明：本品治疗中至重度发作，疗效逊于 TMP-SMZ。●但可使治疗受到限制的毒性反应，特别是严重中性粒细胞缺乏，血小板缺乏，贫血等，TMP-SMZ 则比三甲曲沙明显为多。

辅助性皮质类固醇

在为肺囊虫探索更有效治疗的过程中，主要突破是以无可辩驳的证据表明：在对重型发作启动特异性抗肺囊虫治疗后 72 小时内应用皮质类固醇，几乎可使病死率减低 2/3(表 387-3)。在辅助性皮质类固醇治疗下，氧饱和不足发生较少，需要机械通气的病人也较少。●发生严重不良反应的不多，也许是由于辅助治疗的疗程有限(21 日)，抽减迅速；但在一份最大模型的研究中，发生皮肤黏膜疱疹感染的增多。不过有肺真菌感染或肺结核的病人，经验性抗肺囊虫治疗时辅助性应用皮质类固醇可能有害，因为他们可能由于初期出现的病情改善，延误进一步诊断检查和特异性抗微生物治疗。皮质类固醇也能使皮肤和肺的 Kaposi 肉瘤的发展加剧和加速。

表 387-3

卡氏肺囊虫病人 A-a $DO_2 \geq 35$ mgHg 或 $PaO_2 \leq 70$ mmHg 时的皮质类固醇辅助疗法*

药物	剂量	治疗日
口服		
泼尼松	40 mg bid	第 1 ~5 日
	40 mg 每日 1 次	第 6 ~10 日
	20 mg 每日 1 次	第 11 ~21 日
静脉注射		
甲泼尼龙	30 mg bid	第 1 ~5 日
	30 mg 每日 1 次	第 6 ~10 日
	15 mg 每日 1 次	第 11 ~21 日

* 只有在卡氏肺囊虫特异治疗启动后 72 小时内应用皮质类固醇辅助治疗的才有肯定疗效。

抢救性治疗

呼吸衰竭发生后,预后即不祥。无对照研究中,肠外 TMP-SMZ,喷他脒,三甲曲沙,克林霉素－伯氨喹等,都曾用于抢救,收效似皆有限。尚无任何依据提示哪种药物抢救更好,也没有资料支持现有药物的联合应用。

轻型发作

轻型发作($PaO_2 > 70$ mmHg 或 A-a $DO_2 < 35$)的治疗应以可耐受性口服药为主,患者可在门诊治疗,因为这类病人死亡率甚低(表 387-1)。TMP-SMZ 价廉,服用方便,但有相当毒性作用。

甲氧苄啶－氨苯砜

甲氧苄啶－氨苯砜(trimethoprim-dapsone)像 TMP-SMZ 一样,也能对卡氏肺囊虫内叶酸合成施加连续阻滞。氨苯砜是一种砜剂,它与二氢蝶酸合成酶(dihydropteroate synthetase)的结合能力比 SMZ 高出约2倍。可使治疗受到限制的中性粒细胞缺乏和转氨酶增高,则比 TMP-SMZ 时发生要少。

克林霉素-伯氨喹

克林霉素(clindamycin)和抗疟药伯氨喹(primaquine)单用时对卡氏肺囊虫都无作用,但二者联合应用,在有限细胞培养系统和鼠类模型中,都已显示疗效不凡,作用机制现仍未详。联合用于肺囊虫初期治疗,有效率约90%,无论克林霉素是静脉注射还是口服,伯氨喹基质是 15 mg/d 还是 30 mg/d。但克林霉素－伯氨喹与三甲曲沙－氨苯砜联合疗法是否与 TMP-SMZ 疗效相当,尚未为对照研究所肯定。●.●有一项对比研究指出:3 种口服疗法用于轻至中度发作时,可使治疗受到限制的毒性反应三者无明显不同,虽然在不良反应的具体类型上,并不完全相同。克林霉素-伯氨喹组以严重皮疹和贫血最为常见,TMP-SMZ 更多是发生肝炎,而甲氧苄啶－氨苯砜组则是恶心呕吐。注意这些可能发生的不良反应,可以根据病人诊断时的临床症状,更好地选用肺囊虫治疗方案。美国公卫署不主张对轻型发作病例辅助性应用皮质类固醇,因为这类病人的死亡率极低。但也有一项研究指出:轻至中度发作病例辅助性应用皮质类固醇,可使氧饱和不足减轻,运动耐量提高,LDH 增高更快回归基线水平。

阿托伐醌

阿托伐醌(atovaquone;Mepron)是供口服的羟萘醌类药物,最初是作为抗疟药开发的,耐受性好。本品能使原虫生物合成嘧啶所需线粒体电子转运受到抑制,但它对卡氏肺囊虫的作用机制现仍未详。据一项对 322 例轻至中度(A-a $DO_2 < 45$)肺囊虫肺炎病人的对比研究,阿托伐醌组治疗无效的为 31%,TMP-SMZ 组为 16%($P = 0.002$)。死亡率也不相同:TMP-SMZ 组 1 例死亡,阿托伐醌组 11 例死亡。阿托伐醌组治疗失败更多是由于血浆浓度低(<15 mg/mm①)和腹泻。阿托伐醌须与油脂食物同服,空腹服药时血浆浓度约低 1/2～2/3。

转归和预后

就诊时提示死亡转归风险增加的临床参数是血清 LDH 水平增高(>500 IU/mL),$PaO_2 < 70$ mmHg 或 A-a $DO_2 > 35$,BAL 中性粒细胞 >5%,三碘甲腺原氨酸(T_3)和反 T_3 激素浓度减低等。

改变治疗

对某一具体病人来说,了解治疗是否失败可能是很难的。发热持续不退或胸片未见好转都是常见的,特别是在治疗的最初数日中。甚至最终显示治疗有效的病人,肺内浸润也常无改变甚至有所发展。氧合状况约于治疗开始 3～4 日降至低谷。临床试验中,呼吸率持续 >35/分 A-a DO_2(室内空气)>20(基线)已证明是呼吸衰竭的可再现终点。如有这些情况,就应改变治疗,并对肺内是否已有其他并发症发生作出评估。重要的是要注意有肺囊虫肺炎的 AIDS 病人,约 15% 尚有其他肺病同时存在。

---

①原文如此,似误(<15 μg/mL?)

——校者

表 387-4

卡氏肺囊虫肺炎的预防疗法

药物*	剂量或疗法	备用量或疗法
抗叶酸疗法		
TMP-SMZ	双倍剂量片每日 1 片	双倍剂量片 1 片每周 3 次 单剂量片每日 1 片
氨苯砜	100 mg 片剂每日 1 片	50 mg 片剂每日 1 或 2 次
氨苯砜 - 乙胺嘧啶	氨苯砜 50 mg 片剂每日 1 次 乙胺嘧啶 50 mg 片剂每周 1 次	无
喷他脒雾化吸入	300 mg 每日 1 次，以 Respirgard Ⅱ 型器材雾化吸入	未定
其他疗法		
阿托伐醌	1500 mg 每日 1 次	无
伯氨喹-克林霉素	未详	无

*已接受乙胺嘧啶-磺胺嘧啶治疗的弓形虫病患者，未必需要另行预防 PCP，因其对 PCP 亦有效；乙胺嘧啶-克林霉素作用与伯氨喹-克林霉素相似，对 PCP 均有效。

支持疗法

有证据提示肺泡改变是决定转归的最重要因素。像成人呼吸窘迫综合征（ARDS）一样（它的组织学征象与重型肺囊虫感染相似），支持疗法对重型患者也极重要。面罩持续气道正压可使呼吸急促、常规面具法吸氧始终处于缺氧状态的病人，氧合状况改善，机械通气的需要减少。

机械通气和重症监护

近来报告，重症监护室（ICU）中接受机械通气（mechanical ventilation）的 AIDS 病人，死亡率约 30% ~50%，因此适选病人尚须加强治疗力度。清蛋白水平减低；动脉血 pH <7.35，以及移居 ICU 后 96 小时，呼气末正压尚须 >10 cmH_2O 等，都能提示死亡转归风险增加数倍。营养状态良好，肺泡损害较轻，pH 正常的病人，可能是最易由呼吸支持受益的。

预防

美国公卫署建议对发生肺囊虫感染的高危病人，应实施预防处置（表 387-4）。风险最高的病人是有过肺囊虫感染的，$CD4^+$ T 细胞计数 <200，以及有鹅口疮且发热（>100℉）已历 2 周或更长的病人；以前有过 AIDS 界定性疾病（AIDS-defining illness）的病人，发生肺囊虫感染的风险也会增加。TMP-SMZ 是最有效的预防疗法。❶几份研究都表明：TMP-SMZ 可使发生肺囊虫感染的风险，比喷他脒吸入组减低约 3 ~4倍。对照试验证明：氨苯砜预防作用约与喷他脒吸入相当，而略逊于 TMP-SMZ 组。加用乙胺嘧啶（pyrimethamine）（一般 50 mg 每周 1 次），还能预防弓形虫（toxoplasmosis）。不能耐受磺胺药的病人，阿托伐醌和氨苯砜作用似不相上下。

在高效抗反转录病毒联合治疗下，AIDS 病人免疫功能有可能获得明显恢复。有几项研究证明：$CD4^+$T 细胞总数 >200 至少 3 月以上的病人，可以安全停止肺囊虫预防疗法，❶但如 $CD4^+$ 细胞数又降至 200 以下，仍须恢复预防疗法。有一种所谓“免疫重建综合征”（immune reconstitution syndrome），即肺囊虫感染亚临床期由于 $CD4^+$T 细胞数激增所致炎症反应明显和临床病情加剧，尚未像其他与 AIDS 相关的机遇性感染如巨细胞病毒性视网膜炎和播散性鸟分枝杆菌复合菌组感染（*Mycobacterium avium complex infection*）一样，得到令人信服的证明。

A 级论证文献

❶Sattler FR, Frame P, Davis R, et al. Trimetrexate with leucovorin versus trimethoprim – sulfamethoxazole

for moderate to severe episodes of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS: A prospective, controlled multicenter investigation of the AIDS Clinical Trials Protocol 029/031, J Infect Dis, 1994, 170: 165 – 172.

三甲曲沙 + 亚叶酸治疗 AIDS 病人卡氏肺囊虫肺炎重型发作与 TMP-SMZ 的比较,本文是多中心前瞻性对照试验报告。

❷Bozzette SA, Sattler FR, Chui J, et al. A controlled trial of early adjunctive treatment with corticosteroid for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med, 1990, 323: 1451 – 1457.

AIDS 病人卡氏肺囊虫肺炎皮质类固醇辅助疗法的对照试验。

❸Safrin S, Finkelstein DM, Feinberg J, et al. Comparison of three regimens for treatment of mild to moderate *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS: A double-blind, randomized trial of oral trimethoprim-sulfamethoxazole, dapsone-trimethoprim and clindamycin-primaquine. Ann Intern Med, 1996, 124: 792 – 802.

AIDS 病人轻至中度卡氏肺囊虫肺炎3种疗法的比较,即 TMP-SMX,氨苯砜 – 甲氧苄啶,克林霉素 – 伯氨喹的双盲随机试验。

❹Toma E, Fournier S, Dumont M, et al. Clindamycin-primaquine versus trimethoprim-sulfamethoxazole as primary therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS: A randomized, double blind pilot trial. Clin Infect Dis, 1993, 17: 178 – 184.

AIDS 病人卡氏肺囊虫肺炎克林霉素 – 伯氨喹与 TMP-SMZ 治疗的比较,随机双盲初步报告。

❺Hardy DW, Feinberg J, Finkelstein DM, et al. A controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole or aerosolized pentamidine for secondary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patient with the acquired immunodeficiency syndrome: AIDS Clinical Trials Group Protocol 021. N Engl J Med, 1992, 327: 1842 – 1848.

TMP-SMZ 和喷他脒雾化吸入二级预防 AIDS 病人卡氏肺囊虫肺炎的对照试验。

❻Lopez JC, Miro JM, Pena JM, Podzamezer D, and the GLUSIDA 04/98 Study Group. A randomized trial of the discontinuation of primary and secondary prophylaxis against *Penumocystis carinii* pneumonia after HAART in patients with HIV infection. N Engl J Med, 2001, 344: 159: 167.

HIV 病人 HAART 后停止卡氏肺囊虫肺炎一级和二级预防的随机试验报告。

推荐阅读

Mussini C, Pezzotti P, Antinori A, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected patients: A randomized trial by CIOP Study Group. Clin Infect Dis, 2003, 36: 645 – 651.

HIV 感染病人停止卡氏肺囊虫肺炎(PCP)二级预防的随机试验,指出如停药后又有症状出现,即使 CD4 计数仍高,病毒抑制完全,亦应检查 PCP。

Roblot F, Le Moal G, Godet C, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with hematologic malignancies: A discriptive study. J Infect Dis, 2003, 47: 19 – 27.

血癌病人中卡氏肺囊虫肺炎(PCP)的研究,不同血癌都能发生 PCP,预后仍不良。

Stringer JR, Beard CB, Miller RF, et al. A new name (*Pneumocystis carinii*) for pneumocystis from humans. Emerg Infect Dis, 2002; 8, 891 – 896.

人类卡氏肺囊虫肺炎病原拟重新命名为吉氏肺囊虫。

(王贤才 译;王小磊,方嘉庆 校)

第388章
毛霉病

David A. Stevens

定义

毛霉病(mucormycosis)是接合菌纲(class *Zygomycetes*)真菌所致急性真菌感染,发展迅速。这些真菌对健康宿主很少引起感染,但对体虚及免疫抑制宿主则能引起暴发性机会性感染,造成明显组织破坏。已经鉴定到几种诱发因素。如糖尿病酮症酸中毒(diabetic ketoacidosis)时最常发生这类感染。长期应用抗生素,皮质类固醇,胞毒性药物,以及最近为透析病人应用的去铁胺(deferoxamine)等,像严重营养不良,血液恶性损害和广泛性烧伤一样,也与毛霉病有关。

毛霉病的临床特征及其治疗要点,归纳如表388-1。

病因学

致病性接合菌大多在毛真菌目中,因此感染都称毛霉病。由接合菌纲微生物所致疾病,也称接合菌病(zygomycosis),但它也包括由虫菌目(order *Entomophthorales*)真菌所致疾病,而这些疾病一般都不同于毛霉目微生物所致疾病(多为浅表性感染),北美罕见。毛霉目病原微生物形态学特征是:菌丝宽而无隔,大小和形态不一。菌丝一般成直角分支。根霉属(genera *Rhizopus*)和毛霉都是此类常见病原体。其他属类如犁头霉属(*Absidia*),小克银汉真菌(*Cunninghamella*),根毛霉属(*Rhizomucor*),囊托霉属①等,也有致病报道。这些真菌不能从组织学检查区分,须经培养才能从形态和生理特征作出种的鉴定。

表388-1

毛霉病的临床特征和治疗

病原	毛霉目;以根霉属及毛霉属最常见
主要环境分布	无处不有:空气,面包,水果,蔬菜,土壤,肥料等
主要感染途径	孢子吸入
主要病变部位	鼻,脑,肺,皮肤,胃肠道,播散性,中枢神经系统
免疫缺陷宿主的机会性感染	肺,鼻,脑
首选药物	两性霉素B
备用药物	两性霉素+利福平,唑类抗真菌药物,氟胞嘧啶

流行病学

毛霉属微生物是遍在性腐生真菌,自然界存量甚丰。面包、水果、蔬菜、土壤和肥料中都能检出。健康者鼻、粪和痰中也能分离到这些真菌。虽然分布甚广,但致病不多。即使在严重免疫缺陷宿主中,毛霉病也是罕见的机遇性感染。毛霉病无接触传染性。

发病机制和病理

目前对毛霉病的发病机制尚未取得共识。呼吸道如鼻窦和肺的感染估计是吸入孢子所致,但肺受累

①*Apophysomyces*,因为也是接合菌纲毛霉目毛霉族微生物,常译作"毛霉菌",似无不可,但将与通常所指"毛霉菌"(*Mucor*)混同,但二者实际不同。囊托真菌也是丝状真菌,广泛存在于土壤和腐生植物,菌丝分支宽(直径4~8 μm)而无隔,孢囊柄处或其相对处有假根(rhizoids)。目前还只有一个种(*A. elegans*)。

——校者

也可能来自血液。糖尿病酮症酸中毒病人的血清对真菌无抑制作用,甚至可能促使真菌生长。易感宿主可因巨噬细胞和中性粒细胞尚未洞悉的功能缺陷,而丧失对这种感染的免疫性。皮质类固醇也能削弱组织对其孢子出芽的正常抑制。与大多数病原真菌不同,这些真菌都能在无氧情况下生长。

侵袭、血栓形成和坏死是本病典型表现。真菌孢子在感染处芽生后,其菌丝极富侵袭性,可向血管、神经、淋巴管和组织侵袭。发生梗死(infarction)则使组织缺氧和酸中毒更为加剧,由此所致恶性循环,又使生长和感染更为加速。肉芽肿性反应(granulomatous reaction)贫乏也是本病的一大特征。有时菌丝周围炎症反应甚微或无。

临床表现

毛霉病至少有6种不同的临床类型,决定于病人诱因类型和微生物入侵门户(表388-2)。

表388-2

毛霉病的临床类型

鼻脑毛霉病	胃肠道毛霉病
肺毛霉病	广泛播散性毛霉病
皮肤毛霉病	中枢神经系统毛霉病

鼻脑毛霉病(rhinocerebral mucormycosis)是最常见类型,文献报道的病例,75%以上皆为此型。常见于控制不良并有酮酸中毒的糖尿病人。长期中性粒细胞缺乏并接受广谱抗菌质治疗或免疫抑制疗法的恶性血液病患者以及其他酸中毒病人和氮质血症(azotemia)病人,也有发生此症的报道。诊断失误,可能是最易致死的真菌病之一。菌丝可从口或鼻腔侵入鼻窦和腭,再从鼻窦(特别是筛窦)蔓延至眶后区或中枢神经系统(CNS)。鼻出血,一侧剧烈头痛,意识状态改变,眼部症状如流泪、刺激、眶周感觉缺失等,都是常见症候。检查鼻可见鼻甲坏死发黑的典型改变(常被误作血痂附着),或为鼻中隔穿孔。但在感染早期,鼻黏膜可能只是发炎、质脆,也可能为面部蜂窝织炎和腭坏死。眼的早期改变如轻度睑下垂,眶周浮肿,视力减低,眼眶肿胀等。较晚期则可见眼球突出,眼肌完全麻痹(complete ophthalmoplegia),结膜出血,失明,瞳孔固定、扩大,角膜感觉缺失等。以上这些病征,都是真菌侵入眶顶所致,累及神经(第Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ脑神经和第Ⅴ脑神经眼支)、肌肉和眼眶血管,即所谓**眶尖综合征**(orbital apex syndrome)。感染可由眶上裂或筛板波及脑,海绵窦血栓形成(cavernous sinus thrombosis)为常见并发症,一般是眼静脉的血源性蔓延所致。

感染蔓延还能波及眶尖外的其他脑神经,如三叉神经节和面神经根,导致一侧面感觉异常或外周性面麻痹。眼动脉逆行蔓延或海绵窦侵袭所致颈内动脉血栓形成,是另一末期并发症,可致脑梗死。中耳亦可通过血源、脑脊液(CSF)或咽鼓管(eustachian tube)而被累及。

放射线征非特异性。鼻窦和眶部平片可见多个鼻窦黏膜结节性增厚,一般都无液气平面,也没有贯通窦壁或进入眶部的点状骨质破坏。计算机断层(CT)和磁共振成像(MRI)能更好地揭示骨和软组织受累情况,这对以后手术治疗可能大有助益。脑脊液改变一般皆非特异性,即使CNS已被累及,CSF检查亦常为正常。常见改变是细胞数增多,多形核白细胞约占50%,蛋白含量稍高;但糖量减低罕见。CSF涂片和培养检查真菌一般皆为阴性,即使脑膜已肯定受累时。有几种传染病也能引起类似症候。如曲霉病(aspergillosis)和铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)及波氏伪阿利什菌(*Pseudallscheria boydii*)感染时,也能见到黑色坏死损害。唯一可靠的鉴别方法是组织检查。金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)所致海绵窦血栓形成以及鼻硬结病(rhinoscleroma)、侵袭性眶瘤、中线肉芽肿和其他真菌感染等,都与此病相似。

肺毛霉病一般见于恶性血液病及糖尿病病人。通常为急性表现,患者常处于重病境地,症状不一,如咳嗽、发热之类。没有堪称特异的临床和放射线征。痰培养常为阴性。由于病情急促,未及想到此病的可能,而确诊又需组织取样,因此生前诊断常被疏漏。肾功能障碍、代谢性酸中毒及中性粒细胞缺乏等,亦与转归不良有关。

侵袭性曲霉病或其他真菌病,诺卡菌病(nocardiosis),其他细菌感染(如假单胞菌感染),恶性损害侵袭,出血,肺栓塞或梗死等,也都可能与肺毛霉病混淆。

皮肤毛霉病罕见,主要是烧伤和钝性损伤病人的院内感染。局部感染为使用污染的弹性绷带所致。患区发红、疼痛,并有不同程度的中心性坏死,可能发

展为坏疽性蜂窝织炎。皮肤感染亦可为它处感染播散所致。糖尿病人能发生皮肤和皮下感染。

胃肠毛霉病是较少见的感染形式，主要发生在胃肠本身异常和严重营养不良时。感染估计是随食物进入的。胃肠道任何部位都对感染易感，而以胃、回肠末端和结肠等处感染最为常见。典型改变如肠壁侵袭，缺血性梗死，溃疡形成等。一般是尸检时才能做出诊断。胃肠接合菌病与蛙粪霉(*Basidiobolus ranarum*)感染相似，一般发生在素称健康的人，手术治疗有效。

播散性毛霉病是指感染波及两个以上非相邻脏器系统而言。远处感染是局部感染的血源性蔓延所致。任何脏器都能受累，但以肺和 CNS 最为常见。最后转归皆为死亡。

孤立性 CNS 毛霉病是血源性蔓延所致，主要见于静脉注射毒品的吸毒者。

诊断

任何类型毛霉病，诊断都须括屑直接镜检和组织学检查以及坏死物的活检。与大多数真菌不同，毛霉在苏木精和伊红染色的组织中，极易发现。Gomori 乌洛托品银染一般即足够，有些特殊真菌染色(如过碘酸-Schiff 染色)则不能使毛霉充分显示。新鲜组织刮屑以氢氧化钾处理后，有时能由菌丝成分更快作出初步诊断。碱能消化组织碎屑中的某些成分，但不能消化真菌，故可使真菌更易鉴定。但以分泌物和异常组织拭样送检则嫌不足，可能失误。真菌培养偶为阳性，但阴性培养不能排除诊断，也不能认为可能性较小。经过挑动(teasing)而不是匀浆化处理(homogenization)的组织，可能更易培养成功。培养这些真菌的基质，不能含有放线酮(cycloheximide)。还没有一种皮试和血清学检查方法，足以用于毛霉病的诊断，血培养亦无帮助。

治疗

治疗这种侵袭性感染，关键是要通过介入性操作及早诊断，尽快矫治内在诱因。实施严格的外科清创术，早期进行系统性两性霉素治疗。内镜手术对早期鼻脑病例有一定作用。两性霉素 B(amphouericin B)是唯一临床疗效已被证实的药物，应尽快用到高治疗量(如能耐受，日量可达 1.0 ~ 1.5 mg/kg)。病情稳定后，可减为隔日用药。一般累计用量可能须达 2 ~ 5 g，始克治愈。选用脂类络合两性霉素，肾衰病人也能持续进行严格治疗。感染部位的两性霉素局部灌洗疗法虽未得到验证，但考虑到感染区常因血栓形成而使血流窒碍，这样治疗似亦合理。同样，加用其他药物(如利福平，唑类药物，氟胞嘧啶等)以增强两性霉素作用，是否真能收效，亦待验证，但考虑到常规疗法的后果多属不良，如果由病人分离到的毛霉，体外药敏试验已证明能取得协同作用，拮抗已被排除，则作此处置也是稳妥的。唑类药物除伊曲康唑(itraconazole)对蛙粪真菌病(basidiobolomycosis)外，无何效益。为提高存活率，可能就得反复大事清创，但形象却破坏严重。高压氧疗法可能在延缓病情进展上起到一定作用。集落刺激因子可使中性粒细胞缺乏病人的中性粒细胞数加速恢复。能幸存的病人，可能尚须做大的矫形手术。肺损害亦可手术切除。

预后

毛霉病预后仍须慎重对待。任何疗法疗效如何，皆难肯定，因为此病罕见，病例报道上一般都有这样的偏向，即只报道治疗收效的病例。自 1961 年两性霉素 B 推出以来，一般认为存活率已有明显改善。鼻脑毛霉病是最常见的感染形式，估计总死亡率在 50% 左右。已有偏瘫(hemiplegia)或鼻畸形的病人，死亡率更高。肺及播散性毛霉病生前诊断常被疏漏，幸能康复的病例报道不多。浅表感染特别是发生在有免疫活力的宿主时，清创及抗真菌治疗下，可望收效。肢体较深层次的皮肤感染，一般皆须截肢；头或躯体受累时，恐难幸存。

总之，对这种致死性疾病所能采取的最有效处置方法就是迅速诊断，立即手术清创，再加系统和局部化疗。

推荐阅读

Lee FY, Mossad SB, Adal KA. Pulmonary mucormycosis: The last 30 years. Arch Intern Med, 1999, 159: 1301 - 1309.

30 年来肺毛霉病的综述，强调近年来存活率已有提高。

Ribes JA, Vanover-Sams CL, Baker DJ. Zygomycetes in human disease. Clin Microbiol Rev, 2000, 12: 236 - 301.

人类接合菌病的评述，本文长达 65 页，参考文献 522 种，特别是在不常见毛霉和虫霉目(*Entomophthorales*)以及病原体的微生物学鉴别诊断上，论述甚详。

Yohai RA, Bullock JD, Aziz AA, Markert RJ. Survival factors in rhino-orbital-cerebral mucormycosis. Surv Ophthal, 1994, 39: 3 - 22.

复习 1970 年以来文献中 203 例资料，讨论与鼻脑毛霉病人存活有关的因素，确定那些与预后有关的因素，对常规疗法及高压氧治疗亦有讨论。

(王贵才 译；王小磊，方嘉庆 校)

第 389 章
足菌肿

D. P. Kontoyiannis

定义

足菌肿(mycetoma)原文意为真菌引起的肿瘤,1842年最先报道于印度马都拉(Madura)地区,因此称为"马都拉足","马都拉分枝菌病"(maduromycosis)及"马都拉足菌肿"("maduromycetoma")。但有证据提示早在拜占庭时期即有此病出现。

足菌肿是进行缓慢的慢性感染,始于皮下组织,越过组织层面向周邻组织发展。病原不一,病原微生物因外伤而被接种到皮下组织中,一般都与土壤污染有关。足菌肿的特征是有由传染性微生物集落构成的颗粒和慢性引流窦道。由于文献上把曲霉(*Aspergillus*)向肺内已有空洞移生而形成的真菌球,也被不适当地称为"肺菌肿"(pulmonary mycetoma),因而造成一定混淆。这类病例以称为"曲霉肿"(aspergilloma)较好,因为它的发病机制与真正的足菌肿是大相径庭的。

病原学

引起足菌肿的病原微生物有两类,所致疾病大致各居其半:(1)丝状需氧放线菌,故名放线菌肿(actinomycetoma);(2)涉及范围很广的腐生性土壤与木本植物真菌,故名真(性)足菌肿(足分枝菌病)(eumycetoma)。诺卡菌属(如巴西诺卡菌〈*Nocardia brasiliensis*〉,星形诺卡菌〈*N. asteroids*〉),马都拉放线菌属(如皮氏马都拉放线菌〈*Actinomadurapelletierii*〉,足肿放线马都拉菌〈*A. madurae*〉),链真菌属(如索马里链真菌〈*Streptomyces somaliensis*〉)等,都有引起放线菌肿的报道。引起真足菌肿的微生物更多,包括马都拉分枝菌属(如足菌肿马都拉菌〈*Madurella mycetomatis*〉,灰色马都拉分枝菌〈*M. grisea*〉),它可能是世界各地最常见的足菌肿病原,还有镰刀菌属(*Fusarium*),支顶孢菌属(*Acremonium*),波氏伪霉样真菌(波氏假阿利什菌)(*Pseudallescheria boydii*),外瓶柄霉(*Exophiala*),弯孢属(*Curvularia*)等,都是可能病原。但是皮肤癣菌(dermatophytes)和曲霉是否也能引起足菌肿,则尚有争议。真足菌肿还常由颗粒颜色进一步界定,如白至黄色颗粒足菌肿(白色毛孢子菌病〈白毛结节病〉〈white piedra〉)一般是透明丝状真菌(hyalohyphomycetes)如波氏伪霉样真菌、镰刀菌、支顶孢菌等所致,而黑粒真足菌肿(黑毛结节病)则是马都拉菌及其他较少见真菌引起的。引起黑色颗粒真足菌肿的真菌,地理分布不一。

流行病学

足菌肿在世界上分布地域虽广,但主要是在热带地区,其次是温带地区。具体来说,印度,墨西哥,中美,南美,中东,特别是号称"足菌肿腹地"的撒哈拉以南非洲等,都是本病高发区;而在北美和欧洲,足菌肿多为散发性。真足菌肿也以印度和非洲较为常见,放线菌肿则以拉美为多。足菌肿病原微生物也因地域而异,如北美足菌肿的最常见病原是波氏霉样真菌,中美和南美则以马都拉放线菌和诺卡菌属为主。非洲撒哈拉以南地区和印度主要是索马里链真菌和足菌肿马都拉菌。

发病机制

局部外伤使足菌肿病原微生物得以进入皮肤和皮下组织,由此发生的一系列改变,引起慢性化脓性肉芽肿性炎症和肿胀,形成多个瘘管和窦道,深部脓肿形成,纤维化和瘢痕形成,并向阻力最小处结缔组织(筋膜)蔓延,最终到达骨,肌肉,神经,腱鞘等处,造成受累部位的明显解剖变形。组织切片上,足菌肿的特征是以反应性纤维化和颗粒(菌核,sclerotia)出现的慢性化脓性肉芽肿,即病原微生物增殖性集合体和宿主炎症反应构成的基质改变。但是这种感染没有接触传染性(contagious)。足菌肿的遗传学和免疫发病机制仍未充分明了,但有些患者的过敏反应机制似有障碍或被推迟。

临床表现和自然病史

足菌肿的临床表现和自然病史不一,并在一定程度上与其病原微生物有关。如真足菌肿的发展常比放线菌肿慢,前者的损害还更局限,炎症反应较轻,肉芽肿和瘘管形成较少,但纤维化程度则比放线菌肿时重。此外,足菌肿病人男性居多(5:1),主要见于农村,易受局部外伤和被土壤污染(如被荆棘所伤)的人,如农民,园林工,锯木工,牧民,赤足外出劳动者等。根据这些特点,感染的最常见部位是足,也不足为奇了(彩页5图389-1),但其他任何部位,包括手、股、躯干、头后等,皆可受累。早期最常见症候是无痛性结节或丘疹性肿胀,以后缓渐发展为无痛性木样硬结。感染常为慢性进行性经过,有时延续数十年之久,反复发生化脓、排脓窦、合并细菌感染和瘢痕形成等恶性循环。旧窦方闭,新窦又可出现,还可见到卫星式损害。体质性症状则极罕见。如有发热,提示已合并细菌感染。骨受累时临床表现类似慢性骨髓炎,X线、CT及磁共振成像(MRI)上可见溶骨性空洞性损害、骨质疏松,并有反应性骨膜骨生成。这样的病变可能波及很广。但因神经多能幸免,因此神经病征很少见到。晚期慢性顽固性病例可因深部组织破坏而使肢体严重畸变,功能障碍。由于足菌肿不由血源播散,故脏器不致受累。但因可由淋巴蔓延(发生率一般1%~3%,放线菌肿发生较多,特别是手术后),故局部淋巴结可能发炎。

诊断

足菌肿因临床表现很有特色,特别是晚期病例,故不难识别,诊断准确性很高,特别是在此症流行区。如在脓液充斥的引流窦中肉眼和镜下发现颗粒样物,就能对病原体做出初步诊断。但要由组织中颗粒做出诊断可能很难。加之颗粒还可能受到表面细菌和真菌的污染。因此最好是由深部组织取样活检,做苏木精和伊红染色,并做适当选择性细菌和真菌培养及染色:细菌培养如Lowenstein-Jensen培养基,真菌培养如血琼脂和改良Sabouraud葡萄糖琼脂加抗生素;染色如革兰染色;改良Ziehl-Neelsen染色,Gomori乌洛托平银染,过碘酸-Schiff染色等,都可用于初次检查。培养须持续数周,因为本病有些病原微生物(如诺卡菌、链真菌等)生长可能需时4~6周。用于诊断和治疗后随访的血清学检查,还只限于某些研究单位。

鉴别诊断

足菌肿的特殊症候,有时可能误作其他罕见疾病。举例来说,足菌肿有时须与皮肤慢性真菌感染如孢子丝菌病(sporotrichosis)(足菌肿性淋巴性孢子丝菌病,mycetomatous lymphatic sporotrichosis)及皮肤癣菌性足菌肿(dermatophytic mycetoma)鉴别。后者一般见于非洲人,有时称为假足菌肿(pseudomycetoma),为皮癣引起的皮肤和皮下组织肉芽肿性硬结,可能伴有真菌构成的颗粒。但与足菌肿不同,皮肤癣菌性足菌肿只限于皮肤和皮下组织,不会波及筋膜和骨。同样,慢性重型葡萄状菌肿(botryomycosis)(一般是由革兰阳性球菌所致)的化脓性渗出、颗粒样物的引流窦道等症候,亦可与足菌肿混淆,但如有脏器播散,则支持(重型)葡萄状菌肿的诊断。放线菌病(actinomycosis)是内源性微嗜氧放线菌(正常黏膜菌

从的组分)也易形成颗粒和排脓窦道,但与足菌肿不同,所在部位(如颈,胸,盆腔)很有特色。此外,足菌肿并有骨受累时,与慢性骨髓炎的鉴别可能亦非易事。最后,没有排脓窦的足菌肿,诊断时须注意排除慢性肉芽肿性损害(如棘刺肉芽肿,皮肤结核病),着色真菌病(chromocytosis),疣状利什曼病(verrucous leishmaniasis)等症。

治疗

足菌肿的治疗须因人制宜,尚无最佳疗法被公认,因为文献上的有关研究就很不一致,亦无对照安排。也没有一种药物,对足菌肿涉及的所有病原微生物都有效验。治疗需达何力度,还须视组织受累程度,特别是有无骨受累,累及部位和特异性病原学诊断等情况而定。一般说来,真足菌肿因药物治疗多无效验,应把手术治疗放在更突出地位。反之,放线菌肿(即放线菌性足菌肿)药物治疗常有良效(有效率达90%),手术后还有发生淋巴性蔓延的风险,故治疗当以长期抗生素疗法为主。

治疗放线菌肿,主要是长期应用抗生素(至少9~12个月),适选病例佐以有限缩减手术(limited debul-king surgery);联合治疗力求获得协同作用。甲氧苄啶-磺胺甲恶唑(TMP-SMZ),四环素,氨苯砜,链霉素等,都已用于治疗,如何联合用药,以何顺序应用,须视放线菌肿的具体病原而定,如诺卡菌和索马里链真菌可用TMP-SMZ,必要时再加氨苯砜;放线马都拉菌可用链霉素和氨苯砜。链霉素注射一般应只限于口服无效的病例。以上药物治疗常收效甚慢(至少需时1月)。复发也屡见不鲜,慢性复发性病例可能须经多个疗程治疗。长期应用抗生素,当然也存在副作用和病人合作问题。

但真足菌肿药物治疗收效不一。疗效最佳的是长期(9~12个月)口服咪唑类药物如酮康唑(ketoconazole)200 mg每日2次治疗足菌肿马都拉菌。但三唑类新药如伊曲康唑(itraconazole)200 mg每日2次,选用不多,疗效也不尽如人意。两性霉素B(amphotericin B)及其脂类制剂静脉注射用于顽固性病例,收效也很令人失望。但也不足为奇,因为真足菌肿的病原微生物体外试验对两性霉素B大多是耐药的。

足菌肿是否需要手术和手术程度,决定于病原微生物和损害涉及范围,后者更为重要。早期局限性损害及早手术(切除边缘须宽)可获根治。手术虽有治愈可能,但有损形象的破坏性大手术(如截肢)应只限于极晚期的顽固性病例。治疗主要依靠手术,亦可因切除不完全而致复发或蔓延更甚。

最后,足菌肿预后还决定于组织受累部位和程度,如背部受累(愈合不良)和有骨受累时预后较差,更重要的是诊断时机和对其他组织(特别是骨)蔓延及复发的监测。CT和MRI都是早期发现骨受累的重要途径。此外,疫区加强对涉危人员的教育,使能及时识别这种很难治疗的慢性感染,争取更好转归,也是极为重要的。

推荐阅读

Maiti PK, Ray A, Randyopadhay S. Epidemiological aspects of mycetoma from a retrospective study of 264 cases in West Bengal. Trop Med Int Health, 2002, 7: 788-792.

西孟加拉所见264例足菌肿的回顾性研究,本文着重讨论放线菌肿和真足菌肿的流行病学特征。

(王贵才 译;宁敏磊,方嘉庆 校)

第390章
暗色真菌感染

Peter G. Pappas

定义

暗色真菌(dematiaceous fungi)包括一大类真菌,特征是细胞壁有大量黑色素,人工培养基上出现棕黑色改变。相关术语为暗色丝孢霉病(phaeohyphomycosis),即泛指这些色素真菌所致感染。两种术语常相换用,但综观暗色真菌感染,发现共有3种不同临床情况,即真足菌肿(eumycetoma)(如马都拉足〈Madura foot〉),着色真菌病(chromomycosis)(即着色芽生菌病〈chromoblastomycosis〉),暗色丝孢霉病。本章着重讨论后两项。

病原学

能发生移生和致病的暗色真菌,已从人体分离到100种以上,较常见的及其相关病变均见表390-1。暗色真菌的分类有些混乱,因为它们分属不同纲目,包括丝状菌类(Hyphomycetes),子囊菌纲(Ascomycetes),担子菌纲(Basidiomycetes),腔孢纲(Coelomycetes),接合菌纲(Zygomycets)等。暗色丝孢霉病最常见病原是以下各属真菌:离蠕孢霉属(*Bipolaris*),弯孢霉属(*Curvularia*),万基拉菌属(*Wangiella*),瓶真菌属(*Phialophora*),暗顶菌(*Phaoeacromonium*),外瓶柄霉属(*Exophiala*),支孢霉属(*Cladophialophora*),链格孢属(*Alternaria*),丝状菌属(*Exserohilum*),指状真菌属(*Dactylaria*)等。这些都是土壤和腐物中遍在性腐生菌,有些还是重要的植物病原体。在组织中它们以酵母样细胞出现,菌丝分隔,或以酵母和菌丝联合出现。组织学征象很多都与曲霉(*Aspergillus*)和镰刀菌(*Fusarium*)相似,但利用Fontana-Masson技术,仍可由黑素染色阳性做出鉴别。

着色真菌病(chromomycosis)是皮肤和软组织的慢性感染,热带地区最为常见。几乎所有着色真菌病都是以下3种真菌引起的,即皮氏产色芽生菌(*Fonsecaea pedrosoi*),卡氏支孢真菌(*C. carrionii*),疣状瓶真菌(*Phialophora verrucosa*)。组织学特征是有厚壁黑褐色菌体即所谓硬化细胞(sclerotic cells)或铜币("铜便士",copper pennies)出现。就是一个个的真菌,可以群集出现,也可能是单个细胞。但组织学检查不能对真菌做出病原学鉴别。

表390-1

暗色真菌及基相关病变

临床情况	常见病原体
着色真菌病	皮氏产色芽生菌 卡氏支孢真菌 疣状瓶真菌
皮肤或皮下组织病	让氏外瓶柄霉 皮炎万基拉菌 瓶霉属真菌 离蠕孢霉属真菌 链格孢属真菌
鼻窦炎	离蠕孢霉属真菌 弯孢霉属真菌 丝状菌属真菌
中枢神经系统	班替支孢霉 奔马状指状真菌 分支氯霉属真菌
播散性	皮炎万基拉菌 让氏外瓶柄霉 离蠕孢霉属 奔马状指状霉 瓶真菌属真菌

流行病学和发病机制

着色真菌病和暗色丝孢霉病见于世界各地。虽然感染大多没有特定地方流行区，但也能见到一些相关情况。与暗色真菌有关的变应性真菌性窦炎（allergic fungal sinusitis）似以美国南部较多。下肢慢性感染以男子和热带地区较多。着色真菌病多见于热带农村，有些地区如马达加斯加为高发区，当地感染大多是卡氏分支瓶霉引起的。

皮肤感染大多是皮肤轻微损伤直接接种所致。院内感染有由静脉插管和静脉输液污染所致的报道。其他危险因素有静脉注射毒品，慢性窦炎，淡水浸泡，慢性皮质类固醇治疗等。

发达国家、暗色丝孢霉病是重要急症真菌感染，特别是免疫缺陷病人如实体脏器移植和造血干细胞移植受体长期中性粒细胞缺乏时，以及其他长期免疫缺损宿主。人类免疫缺陷病毒（HIV）感染者中也有暗色丝孢霉病报道，但要比其他机会性真菌感染少见得多。素称健康的人，也能发生非皮肤性侵袭病变，但也相对少见得多。

临床表现

着色真菌病表现为皮肤或皮下组织损害，斑块大小不一。损害可在数月甚至数年中大小不变，但在无特异治疗下，大多仍会有所发展。可能见到单个或多个损害，也可发生溃疡。慢性损害可能枯干结痂，边缘隆起，光滑或不整。多发性损害可能融为较大斑块，中心瘢痕化。有时损害为疣状。鉴别诊断包括其他真菌感染如芽生菌病（blastomycosis），球孢子菌病（coccidioidomycosis），孢子丝菌病，组织胞浆菌病，副球孢子菌病等。诺卡菌病和皮肤分枝杆菌病也可与着色真菌病相似。皮肤损害一般只限于某一解剖部位，但也能发生由结节性淋巴管炎和自身接种所致多灶性皮肤损害。波及脏器的播散性病变罕见。

暗色丝孢霉病有几种已有充分记录的临床症候。**浅表感染**的特征是黑癣（tinea nigra）和黑毛结节病（black piedra）。前者是魏氏暗色环痕真菌（*Phaeoanellomyces werneckii*）在角质层生长致使皮肤发黑。后者是局灶性毛干增粗而有黑毛结节菌（*Piedraia hortae*）移生。**皮肤**暗色丝孢霉病波及较深组织，引起皮肤癣菌病和甲癣，常见病原如小柱孢菌属（*Scytalidium*）和叶点霉属（*Phyllosticta*）真菌。

皮下暗色丝孢霉病相对常见，可能与着色真菌病混淆。患者以分立性皮下小结或囊肿就诊，系直接接种或贯通性外伤所致。最常见病原是让氏外瓶柄霉，皮炎万基拉菌，瓶真菌等。角膜外伤或手术后，可能发生弯孢霉、外瓶柄霉、丝状菌等所致**真菌性角膜炎**。

长期接受不卧床腹膜透析发生真菌性腹膜炎的病人和静脉留置插管病人，可能发生与**异物**有关的感染。

真菌性窦炎常与暗色真菌有关，表现如变应性真菌性窦炎，窦腔内真菌球（真真菌肿），侵袭性真菌性窦炎并向骨、软组织和中枢神经发展。后者的临床表现与鼻脑接合菌病（rhinocerebral zygomycosis）及侵袭性曲霉性窦炎无异。离蠕孢霉、弯孢霉、丝状菌等属真菌，是侵袭性真菌性窦炎的最常见病原。

系统性暗色丝孢霉病可能是移生区的直接蔓延或远处感染的播散所致。系统性感染病人大多都有明显免疫抑制，病原体性好侵害脑、肺、心内膜及其他内脏器官。中枢神经系统感染时的最常见病原体是班替支孢霉、奔马状指状霉、分支氯霉等属真菌。

诊断

临床标本以10%氢氧化钾处理或特殊染色检查这些微生物胞壁色素，即可提示暗色丝孢霉病的诊断。着色真菌病时，如由皮肤活检发现硬化小体即“铜便士”，亦甚典型，一般无需特殊染色。其他类型暗色丝孢霉病时，Fontana-Masson染色可用于黑色含量甚多的真菌鉴定。培养仍是诊断“金标准”，可以做出特异性病原诊断，主要由菌落和微观形态学表现鉴定病原微生物。一般尚无条件对这些微生物进行血清学检查和分子诊断。

治疗

着色真菌病和暗色丝孢真菌病局限性损害，手术切除仍不失为重要治疗方法。很多皮肤和皮下损害，皆可由此获得根治，但手术治疗的同时，也常佐以抗真菌药物疗法，虽然抗真菌疗法对这些病变的切实疗效如何，临床研究还很有限。根据5-氟胞嘧啶（5-flucytosine；5-FC）体外试验中度有效结合临床经验，

曾推荐本品口服(日量150 mg/kg)治疗着色真菌病。但因本品药源有限,又须长期治疗和监测血清水平,故5-FC已不常用于这类病例。体外试验两性霉素B(amphotercin B)对暗色真菌大多作用有限,故一般只对危及生命或播散性病例动用本品。三唑类药物如伊曲康唑(itraconazole)(200 mg口服每日2次)和伏立康唑(voriconazole)(200 mg口服每日2次),体外试验作用最佳,但临床经验还很有限。特比那芬(terbinafine)(500 mg口服每日2次)治疗着色真菌病亦已收效,故为唑类治疗有效选项。试用中三唑类药物还有泊沙康唑(posaconazle)和雷伏康唑(ravuconazole),体外试验对暗色真菌疗效极佳,临床应用可能也有良效。暗色真菌感染时,抗真菌药口服疗法须持续多久,尚未明了,也许至少须用药6个月,或持续至所有感染病征和症状都已消失1个月后。

推荐阅读

Adam RD, Paquin MI, Petersen EA, et al. Phaeohyphomycosis caused by the fungal genera Bipolaris and Exserohilum. Medicine,1986,65:203－217.

离蠕孢霉属和丝状菌属真菌所致暗色丝孢霉病,报告9例并复习文献。这是对人类暗色丝孢霉病最早的综述之一,也是本领域的卓越文献。

Clancy CJ, Wingard JR, Nguyen MH. Subcutaneous phaeohyphomycosis in transplant recipients: Review of the literature and demonstration of *in vitro* synergy between antifungal agents. Med Mycol,2000,38:169－175.

移植受体中皮下暗色丝孢霉病,报道1例皮下损害,复习文献中有关外瓶柄霉皮下感染记录。本文强调治疗须手术切除,抗真菌药须作药敏测试,以争取最佳疗效。

Dixon DM, Walsh TJ, Merz WG, et al. Infections due to *Xylohyphe bantiana* (*Cladosporium trichordes*). Rev Infect Dis,1989,11:515－525.

班替安那木丝霉现在分类为分支瓶霉属,本文复习由此所致感染,强调该物种对正常和免疫缺陷病人都易侵犯中枢神经系统。

Morrison VA, Weisderf DJ. *Alternaria*: A sinonasal pathogen of immunocompromised hosts. Clin Infect Dis,1993,16:265－270.

报道6例骨髓移植受体链格孢霉所致侵袭性窦病,1例死亡,其余5例皆在手术和抗真菌治疗下幸存。

Revankar SG, Patterson JE, Sutton DA, et al. Disseminated phaeohyphomycosis: Review of an emerging mycosis. Clin Infect Dis,2002,34:467－476.

复习免疫缺陷病人中播散性暗色丝孢霉病,强调对中枢神经系统、肺及其他脏器的侵害。

Rossman SN, Cernoch PL, Davis JR. Dematiaceous fungi are an increasing cause of human disease. Clin Infect Dis,1996,22:73－80.

暗色真菌作为人类病原正在增多,本文报道一个医疗单位里所见5例这样的病例,结合文献,论述精辟。

Singh N, Chang FY, Gayowsk T, Marino IT. Infections due to dematiaceous fungi in organ transplant recipients: Case report and review. Clin Infect Dis,1997,24:369－374.

报道实体器官移植受体中所见35例暗色真菌感染,重点讨论皮肤、关节和脑感染。

(王贤才 译;宁敏磊,方嘉庆 校)

第 391 章
原虫和蠕虫病绪论

Keith A. Joiner

微生物与宿主的相互关系，可以分为互利共生(mutualistic)、共栖(commensalistic)和寄生(parasitic)三种情况。只有后者即寄生关系,微生物是以损害宿主利益达成自身“兴旺”的。按此定义,人类所有病原体都是寄生物。但通常所谓寄生虫感染,是指原虫和蠕虫的侵染而言。这两类寄生物有别于人类其他病原体的特点一般(不是一概)是:生活史复杂,常涉及在不同宿主体内的连续发育阶段(或有一段自由生存时期),能引起慢性感染,对免疫系统则已具有高度逃避机制。

原虫(protozoan)和后生动物(metazoan)(蠕虫)及其所致感染,有几点重要区别。原虫是单细胞生物,为微观大小,在哺乳类动物宿主体内复制。因此即使宿主最初接触时的接种量很小,接触时间很短,亦可致病。反之,蠕虫一般都是宏观的多细胞生物,不在哺乳动物宿主体内繁殖;因此一般都须与其传染型反复接触,使体内负荷量达到一定水平,才能致病。为此患者一般都须在疫区居住较长时间。在宿主体内虽为有性生殖,但虫卵或幼虫必须从宿主体内向外界排出,以发育到对人有传染性的阶段。

寄生虫生物学

分子寄生虫学

近十年来,分子寄生虫学(molecular parasitology)已取得重大进步。真核生物分子与细胞生物学上的很多基础性新进展,像 mRNA 的反式剪接(trans-splicing)和糖基磷酸酰肌醇锚(glycosylphosphatidylinositol anchors)对膜蛋白的固定(锚着),在寄生虫中也已初次发现。现在内源性及外源性基因 DNA 都能成功地引入到大多数致病原虫中,对利什曼原虫、锥虫、疟原虫和弓形虫(弓浆虫),还可通过基因剔除法(gene knockout),对其基因功能进行深入研究。还可通过反求遗传学(reverse genetics),找出为寄生虫重要功能编码的基因。这方面的工作已引起整个科学界的浓重兴趣,推动其他领域的科研人员,投身于寄生虫领域的研究。

人类主要原虫类病原体和某些蠕虫的全基因组核苷酸序列,大多都已得到鉴定,希望这些进步结合新的生物信息检测技术,能带来新的诊断方法,新的化学治疗靶,也为疫苗的成功开发提供新的来源,当然这些目标现在大多都未实现。这方面最突出的成就就是在疟原虫和弓形虫作为叶绿体残余物(chloroplast remnants)的端复胞器(apicoplast)内,鉴定到植物样生物合成途径。

免疫和疫苗开发

原虫和寄生虫在回避宿主免疫机制上的高超技巧,也造成寄生虫病的慢性(长期性)和潜伏性。抗原变异即微生物表面主抗原的周期性、自发性切换,使宿主由抗体介导的清除功能无能为力,是从布氏锥虫(*Trypanosoma brucei*)首先发现的。现知其他很多致病原虫,包括疟原虫(plasmodia)、贾第虫(giardia)和克氏锥虫(*T. cruzi*)也有类似现象,根据 $CD4^+$ T 细胞表达的淋巴因子(Th_1/Th_2)可把免疫效应器分为两类的原则,首先是从硕大利什曼原虫(*Leishmania major*)发现的,现知在很多寄生虫病中都很常见。寄生虫虽是研究宿主抵御机制和开发有效疫苗的重要工具,但这方面的研究是集中在抗原呈递细胞(antigen presenting cells)的作用上(如树突细胞,巨噬细胞等),以确定抗寄生虫反应的特征。遗憾的是,虽经数十年努力,还没有一种可用于人类寄生虫感染的疫

苗进入商品开发。

流行病学

全世界寄生虫感染程度不一。感染蛔虫和鞭虫的人数约达10亿,感染疟疾和血吸虫病或丝虫病的人,亦达6亿。

近年来原虫病在流行病学上的最重要改变之一是与HIV感染的某些相关性。有些感染如弓形虫(*Toxoplasma*)和隐孢子虫(*Cryptosporidia*),发达国家和发展中国家发生情况相同。但感染HIV的4100万人,90%以上都在热带和亚热带地区,那里还是疟疾、利什曼原虫和锥虫病的流行区。疟疾发生率和病情轻重,未因HIV而发生改变,固然令人惊异,但是发生内脏利什曼病的风险则可因之而增高500倍之多,病情也更严重,治疗亦更困难。HIV感染者的慢性克氏锥虫感染,中枢神经系统病变发生增多。同时伴有1型人T细胞白血病病毒(HTLV-1)感染的人,比同时伴有HIV感染的人,更易发生类圆线虫病(strongyloidiasis)的扩散。

诊断

临床医学上,也许没有哪个领域,在回答"你到过哪里"的问题上,对寄生虫和蠕虫病的诊断更为重要。要依序准确列出到过的地方,与当地农村以及水和植被的接触程度。回答这些问题,医生就能从各种寄生虫的地域分布和临床主要表现方式进行考虑。实验室辅助检查,特别是末梢血中嗜酸性粒细胞增多,可能为组织侵袭性蠕虫感染的存在,提供另一线索。

治疗

原虫和蠕虫感染的有效治疗药物,数量还很有限。所幸大多数寄生虫对为数不多的药物,仍属敏感。遗憾的是有些药物如美拉砷醇(melarsoprol)治疗非洲昏睡病尚有毒性,而替代药物如依氟鸟氨酸(eflornithine;DMSO)则仍不能满足现实的需求。但疟疾的情况大相径庭,氯喹耐药性已波及世界各地。代用药如青蒿素(artemesin)作用虽佳,但最终可能仍将由于毒性而使其应用受到限制。

推荐阅读

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Health Information for International Travel 2001 ~ 2002.

美国疾控中心编发的《国际旅行预防卫生信息》,按旅行终点提供预防和疫苗接种方面的建议。此书经常修订。亦可上网索取(http://www.cdc.gov/travel/yb/index.htm).

Drugs for parasitic infections. Med. Lett April,2002.

有关寄生虫感染的药物评述,包括剂量、不良反应、备用药物等。每年修订一次。亦可上网索取(http://www.medletter.com./html/prm.htm#Parasitic)

Guerrant RL, Walker DN, Weller PF. Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice. New York: Churchill Livingstone, 1999.

专著:《热带传染病:原理、病理和临床》。

Sher A, Wynn T, Sacks D. The immune response to parasites. In Paul WE (ed). Fundamental Immunolgy. 6th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins (in press).

名著:《免疫学基础》第6版中有关寄生虫免疫反应的论述。对目前疫苗开发情况亦有评价。

Wilson ME. Worldwide guide to Infections: Diseases, Distribution, Diagnosis. New York: Oxford University, 1991, p 769.

按地域叙述的世界各地感染性疾病手册,包括临床表现和诊断等内容。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,胡昌明,方嘉庆 校)

第 392 章

疟 疾

Donald J. Krogstad

疟疾(malaria)的特征是发热、发冷,伴有受染红细胞的同步性裂解。英语"疟疾"病名来自古罗马,当时认为疟疾是罗马周围沼泽地的不良空气引起的。

病原

疟疾是由疟原虫属(genus *Plasmodium*)的红细胞内寄生虫引起的。对人类致疟的疟原虫有以下四种:恶性疟原虫(*Plasmodium falciparum*),间日疟原虫(*P. vivax*),卵形疟原虫(*P. ovale*),三日疟原虫(*P. malariae*)。疟疾的轻重和典型症候决定于感染的病原种属,血中寄生虫量,寄生虫的代谢影响,以及感染所致细胞因子的释出。

发生率、患病率和复发

发生率

虽然确切资料还很难得到,但疟疾肯定是最常见的传染病之一。每年发生的疟疾至少在 2 亿~3 亿例,死亡 100 万~200 万人,大多是恶性疟原虫感染所致,主要为撒哈拉以南非洲 5 岁以下儿童。疟疾尚待解决的主要问题之一是:疟原虫何以能反复感染而不激起有效的(保护性)免疫反应。

患病率

疟疾患病率差异很大,传播季节在广泛流行区,儿童患病率可达 70%~80% 以上,因此对发展中国家居民健康状况影响很大。

复发

与疟疾复发有关的主要因素是耐药性:虫媒按蚊对廉价杀虫剂如二氯二苯三氯乙烷(DDT)已发生广泛耐药;加之恶性疟原虫中对氯喹的耐药性增多,南美、东南亚和非洲皆已陷于这种境地。

生活史和流行病学

生活史

生活史可由疟原虫红细胞期的同步性无性繁殖开始(图 392-1)。在无性红细胞周期间,疟原虫从环状体发育为滋养体(trophozoites)、裂殖体(schizonts),终致红细胞破裂,释出裂殖子(merozoites),通过受体(如间日疟原虫中 Duffy 因子)进入其他未受染红细胞,再重复无性周期。另一方面,有些红细胞中疟原虫是发育为有性形式的配子体(gametocytes),而为雌按蚊所摄取。在中间宿主蚊体内,雌、雄配子体成熟为配子(gametes),融为动合子(ookinet),发育为合子(zygote),最终产生对人类有传染性的子孢子(sporozoites)。受染蚊虫叮咬人时,子孢子进入人体,即由血流到达肝脏,进入肝细胞,在此发育为组织裂殖体,由它释出裂殖子,感染红细胞,进入无性红细胞周期。感染人类的 4 种疟原虫中,有两种即间日疟和卵形疟原虫能在肝内进入休眠状态(休眠体,hypnozoite),初发感染后 2~11 个月,休眠体发育成熟,即可构成疟疾复发。

生活周期中有两大特征,是疟原虫长期生存所必需的,即繁殖的大量性和抗原的变异性。**繁殖大量性**(multiplicity of replication)在生活史中各期都很明显。成熟的无性红细胞裂殖体从宿主细胞破出时,释

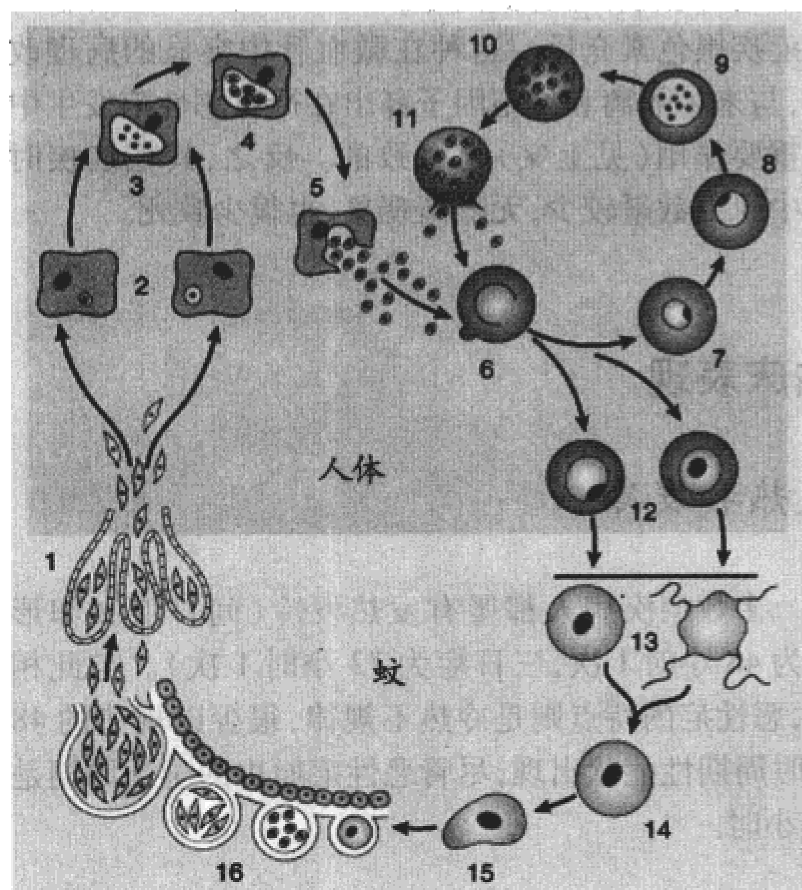


图392-1 疟原虫生活史示意图。上半和下半部分别表示在人体和按蚊体内的生活史。雌按蚊涎腺中的子孢子注入皮下(1),经血流到达肝脏(2),在肝细胞内发育为组织**裂殖体**(4)。以后约有30 000疟原虫以**裂殖子**形式释入血流(5),是为显症性接种,因为它能入侵和破坏红细胞。但有些疟原虫在肝内保持休眠状态即**休眠体**(2)。这是造成复发的疟原虫(间日疟和卵形疟时)。裂殖子(5)一旦进入血流,即进入红细胞(6),发育为**环状体**(7,8)、**滋养体**(9)和裂殖体(10)等无性阶段。裂殖体成熟,裂解宿主红细胞,释出下一代裂殖子(11),再侵入其他未受染红细胞。在红细胞内,有些疟原虫分化为有性形式(**雌、雄配子体**)(12)。被雌按蚊摄取后,发育为**雌、雄配子**,形成**合子**(14)。合子进入蚊肠(15),发育为**卵囊**(16)。卵囊成熟产生的**子孢子**,迁移至蚊的涎腺(1),开始下一轮生活史。12和13间的虚线表示如无蚊媒,即不能经此周期进行天然传播。但注射污染血液可以避开这个缺陷,从而在静脉吸毒者和接受输血者中构成感染。(由Krogstad DJ. Blood and tissue protozoa. In Schaechter M, Medoff G, Eisenstein BI 〈eds〉. Mechanisms of Microbial Disease. 2nd ed © 1993, p. 600, the Williams & Wilkins Company, Baltimore. 获准复制。)

放8~32个裂殖子;一个合子产生的子孢子可达10 000个;而肝内一个组织(红细胞外)裂殖体释出的子孢子,可达10 000~30 000个。这样的大量繁殖形成的冗余,就能帮助疟原虫应对宿主免疫和非免疫因素造成的损失。

抗原变异性(antigenic variability)与疟原虫生活史不同形态学阶段、种株变异性和*var*基因在恶性疟原虫中的表达等有关。如作用于子孢子的抗体对无性红细胞阶段和有性(配子体)阶段即无功效。不仅如此,感染人类的不同种和同一种内的不同株,还有抗原差异。此外,*var*基因编码的红细胞表面分子,还以其可变区(variable region)使疟原虫避开免疫反应,这些特点,都是开发疟疾疫苗时必须着重考虑的(见下文)。

流行病学

疟疾的流行病学决定于天然传播所需虫媒按蚊和人类感染贮主的分布。整个热带地区,都有具备该二因素的疫区。传播的重要决定因素是虫媒群体(如非洲冈比亚按蚊〈*Anopheles gambiae*〉据信作为虫媒作用更甚)、温度(温度增高虫媒寿命缩短,加速疟原虫在媒体内的成熟)和控制措施(减少虫媒数量和人类感染流行度)。

美国也有有效虫媒(东部白足按蚊〈*A. albimanus*〉、西部弗氏按蚊〈*A. freeborni*〉)。虽然由于受染者缺乏,使得疟疾在美国的传播受到限制,但由于受染者的输入(如在疫区有过接触的军人回国),天然蚊媒传播也有可能而且确实发生过。二战、朝鲜战争、越南战争和东南亚难民的到来,使得美国也有蚊媒传播发生(**引入性疟疾**,introduced malaria)。

发病机制

种属性因素

疟疾是多因素病,可由寄生虫血症(parasitemia)的程度得到部分说明。恶性疟原虫是致死性最大的疟原虫,因为它能入侵任何时段的红细胞,因此造成的寄生虫血症不受约制,每立方毫米血液中受累红细胞数可达10^6以上(≥循环中红细胞数的20%)。反之,间日疟和卵形疟只侵入"年轻"红细胞,故血中原虫数限制为≤25 000/mm^3;三日疟原虫只侵入"较老"的红细胞,寄生虫血症只能≤10 000/mm^3。

宿主免疫反应

由于热带地区亿万人民一生中反复经历过疟疾

发作，可知对天然感染的免疫反应之不足。但疟区居民经常复感而发生有并发症疟疾的风险则仍减少，或病情减轻，故可认为是**半免疫性**（semiimmune）。宿主免疫反应何以不全（即不致发生严重病变，但却不能免于感染），现仍未详，但却可能是成功开发疫苗所必须解决的关键问题。如接触者几乎都能产生针对子孢子表面重复表位（epitope or epitoes）的抗体，而作用于无性期的抗体则能使儿童血中疟原虫数量减少；但要取得有效免疫，细胞免疫反应可能也是必不可少的。对子孢子抗原的细胞免疫反应不良，可能由于与 HLA 单元型（haplotype）有关的宿主免疫限制，以及细胞免疫对编码区下游高变区（hypervariable regions）的依赖性。

红细胞入侵与末梢隔离

含恶性疟原虫的红细胞，随着原虫的发育成熟，出现组氨酸含量丰厚的隆凸或小结（knobs），在体内，它们是通过血小板反应素（血小板反应蛋白）（thrombospondin）、1 型胞间黏附分子（intercellular adhesion molecule 1；ICAM-1）及 CD36 等受体，黏附于末梢微血管内皮细胞。由此至少起到两种影响：（1）增加疟原虫对微血管的阻塞和病理作用；（2）把已成熟的恶性疟原虫从循环中移走，故末梢血片中只能见到早期无性红细胞期原虫（如环状体）。

细胞因子在疟疾发生中的作用

近来的研究提示：疟疾时细胞因子的释出，是发生严重病变的关键因素。已知起到重要作用的细胞因子包括肿瘤坏死因子-α（TNF-α）。严重恶性疟原虫感染时，血清 TNF-α 水平增高，而且增高幅度与脑型疟疾等并发症及死亡有相关性，只是尚未从中发现直接因果关系。干扰素-γ（IFN-γ）对肝中疟原虫红细胞外期有抗寄生虫作用。

病理

重型疟疾的病理改变，是脑、肺、肾的微血管病变。死于恶性疟感染的患者，尸检显示脑和其他受累脏器的毛细血管与小静脉中，皆有含疟原虫的红细胞。严重病例可能发生急性肾小管坏死，肝、脾和单核吞噬细胞系统其他部位皆有因吞噬红细胞而发生的疟疾黑色素充斥。这种在微血管中突显的病理改变，与末梢隔离和细胞因子释出在严重恶性疟发生中的重要作用（见上文）是一致的。反之，其他疟疾时血中原虫数量较少，无隔离现象，也很少致死。

临床表现

发热和发冷

多数疟疾病人都屡有发热发冷（间日疟和卵形疟为 48 小时 1 次，三日疟为 72 小时 1 次）。与此相反，恶性疟的特点则是冷热不规律，很少以规律的 48 小时周期性症状出现，尽管恶性疟原虫的生活周期是 48 小时。

昏迷

昏迷（脑型疟疾）是恶性疟最令人生畏的并发症，死亡率可观。虽然它被认为是受染红细胞堵塞毛细血管所致，但细胞因子如 TNF-α 也有重要作用。亚性疟时的低血糖，至少有 3 方面原因：（1）患者体内大量疟原虫对葡萄糖的消耗；（2）患者就医前，已因疟疾影响数日未进食，而使肝糖原枯竭；（3）疟疾治疗时奎宁或奎尼丁促使胰腺 β 细胞释出胰岛素。低血糖必须重点考虑，因为它能迅速矫治。TNF-α 对脑型疟疾的作用虽无疑义，但也很难与寄生虫血症程度分开，因为 TNF-α 浓度与寄生虫血症程度是彼此相关的。

肾衰竭

高度寄生虫血症病人可因溶血产生的血红蛋白而使尿色发黑（黑尿热），以后还可发生肾衰竭。但多数病例最后都能恢复，急性肾衰竭恢复过程亦与其他病因性急性肾小管坏死时相似。

肺水肿

恶性疟时可因高度寄生虫血症（≥5% 循环中红细胞数）而发生肺水肿。血流动力学检查显示这是一种非心源性肺水肿，肺动脉和毛细血管压皆正常。以上情况联系 TNF-α 水平增高，提示肺水肿的发生

机制,疟疾与细菌性败血症可能是相似的。

胃肠症候

儿童感染恶性疟原虫时,常有腹泻。发生机制虽未明了,但合并腹泻的患儿尸检发现肠微血管组织中有被疟原虫入侵的红细胞存在。

诊断

厚片和薄片 GIEMSA 染色镜检

诊断疟疾的最直接方法是 Giemsa 染色的厚片或薄片油浸放大镜检(×1000)。Giemsa 染色比 Wright 染色为优,特别是对间日疟和卵形疟而言,因为作为这些感染特征的 Schüffner 小点,Wright 染色时常难见到。厚片比薄片更为敏感,因为红细胞已被溶解,因此每个镜野检查到的血量约高出 10 倍,单位时间的检查效果也能提高 10 倍。但由于红细胞已溶解,因此厚片检查时已无法确定疟原虫对红细胞大小的影响及其在红细胞内所据位置(表 392-1)。因此过去没有阅读厚片经验的人,应考虑以薄片来鉴定疟原虫。常见错误是以典型配子体为诊断恶性疟原虫感染的条件。但配子体发育所需时间比无性期长(分别为 7~10 日和 2 日),故未免疫旅游者和移民症状初见时,末梢血中一般不会有配子体出现。反之,疫区半免疫居民症状及无性期原虫甚少或无,而血中常已有配子体出现。另一常见错误是以为一个病人只会感染一种疟原虫,实际上约 5% 疟疾病人不只感染一种疟原虫。

抗原检查

检查疟原虫抗原(如寄生虫乳酸脱氢酶),可能成为恶性疟镜检法以外另一备用检查,特别是在缺乏熟练显微镜师的非疫区。此法检查可能有一优点,即能区分恶性疟和间日疟原虫。

吖啶橙荧光染色

由于有疟原虫入侵的红细胞密度较低,故离心后出现在红细胞层的顶部。虽然各种疟原虫都能以吖啶橙(acridine orange)染色,并能以荧光镜检窥悉,但很多检查者认为此法检查很难鉴定疟原虫种类。

DNA 探针和 PCR

DNA 探针和 PCR 都能达到厚片检查的敏感度,但也存在探针非核素标记和 PCR 的温度循环器(thermocycler)及试剂费用问题,因此二者都不能在疫区常规应用。

表 392-1

感染人类的疟原虫

	寄生虫血症(每 μL 血液中)	并发症	形态学				
			红细胞大小	SCHÜFFNER 小点	分期	休眠体复发	疟原虫耐药性
恶性疟原虫(低血糖)	$\geq 10^6$	昏迷(脑型疟疾) 低血糖 肺水肿,肾衰竭 严重疟疾贫血(Hb<5 g/dL)	无红细胞增大	无	环状体,偶有配子体	无	氯喹,甲氟喹,乙胺嘧啶-磺胺多辛,以及对奎宁及奎尼丁的部分耐药
间日疟原虫	≤25 000	迟发性(2~3 月后)脾破裂	宿主红细胞增大	有	各期	是	氯喹
卵形疟原虫	≤25 000	—	宿主红细胞增大	有	各期	是	不详
三日疟原虫	≤10 000	免疫复合物肾病综合征	无红细胞增大	无	各期	无	不详

表 392-2

疟疾的治疗

药物	用法
抗氯喹恶性疟	
能口服药的病人	
喹宁口服	硫酸奎宁 650 mg q8h ×3～7 日
加	
多西环素(韦布霉素)	100 mg bid ×7 日
或加	
四环素	250 mg qid ×7 日
或加	
乙胺嘧啶-磺胺多辛	治疗末日 1 次性口服 3 片(磺胺锌 1500 mg,乙胺嘧啶 75 mg)
或	
克林霉素	900 mg tid ×5 日
或	
阿托伐醌(马拉酮)	1000 mg(马拉酮 2 片 bid) ×3 日
加	
氯胍(马拉酮)	400 mg ×3 日(马拉酮每日 2 片)
或	
甲氟喹口服*	1250 mg(基质 1140 mg),首剂 750 mg,8～12 小时后 500 mg
或	
卤泛群口服†	500 mg q6h ×3 剂,1 周后重复
或	
青蒿琥酯口服†	4 mg/(kg·d) ×3 日‡
加	
甲氟喹口服	1250 mg(基质 1140 mg),首剂 750 mg,8～12 小时后 500 mg
不能口服药的病人	
奎尼丁静注:	0.25mg(基质)(葡萄糖酸盐 10mg/kg,极量 600mg)1～2 小时输注,以后 0.0125 mg/kg(基质)(葡糖酸盐 0.02mg)/min,至血中原虫数 <1% 或病人能口服药物
或	
奎宁静注:	首剂 16.7 mg(基质)/kg(二盐酸盐 20mg/kg)以葡萄糖盐水配制,4 小时输注,继以 8.3 mg(基质)/kg 2～4 小时输注 q8h 至病人能口服药物
或	
奎宁肌注	8.3mg(基质)/kg(二盐酸盐 10 mg/kg)q8h 至能口服药物;首剂亦可用至 16.7 mg(基质)/kg(二盐酸盐 20 mg/kg)
或	
蒿甲醚肌注†	始量 3.2 mg/kg,以后 1.6 mg/(kg·d) ×5～7 日‡

药物	用法
多重耐药的恶性疟原虫	
青蒿琥酯直肠灌入†	1200～1600 mg ×3 日‡
或	
青蒿琥酯口服†	同上‡
加	
甲氟喹	750 mg,12 小时后 500 mg
抗氯喹间日疟	
奎宁口服	硫酸奎宁 650 mg q8h ×3～7 日
加	
多西环素(韦布霉素)	100 mg bid ×7 日
或	
甲氟喹口服	750 mg 8～12 小时内 500 mg
或	
卤泛群口服	500 mg q6h ×3 剂(24 小时内),总量 1500 mg
或	
氯喹口服	25 mg(基质)/kg ×3 日
加	
伯氯喹口服	2.5 mg(基质)/kg,3 次分服 ×48 小时
间日疟、卵形疟、三日疟和对氯喹敏感的恶性疟	
能口服药的病人	
氯喹口服	10 mg/kg = 氯喹基质 600mg,6 小时后再予 300mg(基质),第 2、第 3 日再予 300mg(基质)(基质总量 1500 mg = 氯喹磷酸盐 2500 mg)
不能口服药的病人	
氯喹肌注	2.5 mg/kg 肌注 q4h 或 3.5 mg/kg q6h(总量不超过 25 mg/kg 基质)
氯喹静注	基质 10 mg/kg 4 小时输注,继以 5mg/kg(基质)q12h(以 2 小时输注;总量不超过 25mg/kg 基质)
预防间日疟/卵形疟复发	
伯氯喹口服§	每日伯氯喹(基质)15 mg(磷酸伯氯喹 26.3 mg) ×14 日

* 用于无甲氟喹耐药地区。
† 美国尚无此药。
‡ 蒿甲醚首剂 3.2 mg/kg 后剂量,各家报道不一,从 0.8～1.6 mg/kg 不等,共 4～7 日。青蒿琥酯口服为 12 mg/kg,共 3～7 日;青蒿琥酯直接灌肠,现有资料提示有效量可能须用至口服量的 4 倍以上。
§ 为防止可能发生严重溶血,伯氨喹口服前,应先作葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)测试。

血清学(抗体)检查

检查疟原虫抗体意义不大。疫区居民无论近期是否受染,都可因过去曾受感染而有抗体检出。加之抗体效价须经 3～4 个月才能达到诊断水平,而治疗决策则是要在检查的最初数小时中作出。但未免疫者(移民、旅游者)如未经镜检确诊,即予疟疾的经验

性治疗,则血清学检查的追溯性可能还是很有意义的。如间日疟抗体效价增高,提示近期曾有间日疟感染,而此前尚未服用伯氨喹,即可追加此药。

治疗

治疟成功,主要决定于有效抗疟药物,但也决定于一些辅助性治疗措施,如输注葡萄糖和透析之类。血糖监测甚为重要,因为低血糖是昏迷的常见原因,而奎宁和奎尼丁都能直接作用于胰腺β细胞,促使胰岛素的释出。脑型疟疾禁用皮质类固醇,因可使昏迷时间延长。

氯喹敏感疟疾如间日疟、卵形疟、三日疟和对氯喹保持敏感的恶性疟,氯喹治疗收效满意(表392-2),因为氯喹治疟安全有效。对氯喹耐药的间日疟,近来以甲氟喹(mefloquine)或卤泛群(halofantrine)治疗,收效甚佳。但抗氯喹恶性疟的治疗则欠满意。尚未发生甲氟喹耐药的地区,如病人尚能口服药物,可单以甲氟喹治疗。甲氟喹耐药地区可供选择的治疗方法有:单用卤泛群、奎宁加乙胺嘧啶－磺胺多辛、多西环素或克林霉素、阿托夸酮(atovaquone)加氯胍(proguanil)、多西环素等(表392-2)。不能耐受口服药的,可考虑奎尼丁(静注)、奎宁(静注)、奎宁(肌注)或蒿甲醚(artemether)肌注(据报道蒿甲醚治疗有效而未发现神经毒性,但FDA尚未批准应用)。注射疗法的原则是稳定病情,至使病人能耐受口服药时。此外,多重耐药的恶性疟原虫,现亦有口服疗法。

间日疟和卵形疟病人,应先检测葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏,再以伯氨喹(primaquine)清除肝中休眠体,以防再发。

预防

未免疫者接触疟疾,可以抗疟药预防(化学预防);还可应用昆虫驱避剂及其他减少与按蚊接触的方法;今后或有可能接种疟疾疫苗(免疫预防)。

化学预防

化学预防药物须极安全,因为它是给健康者长期服用的。有几种是因血清半衰期长无需频繁用药而被选用的。按此原则,如恶性疟原虫对氯喹尚未发作耐药,氯喹化学预防即甚合适(表392-3)。这也是现知对孕妇唯一安全可用的化学预防药,所用预防剂量也不会引起视网膜毒性。遗憾的是对氯喹耐药的恶性疟原虫株,在东南亚、南美和非洲皆已为不争的事实。对抗氯喹的恶性疟原虫区,现在推荐甲氟喹(mefloquine)化学预防,不过在东南亚,甲氟喹耐药也在发生中。还可选用多西环素(doxycycline)和阿托伐醌-氯胍(atovaqone-proguanil),多西环素还有一优点,即能使旅游者腹泻的发生减少,缺点是须每日服药,有光敏反应,还可能发生酵母菌性阴道炎。乙胺嘧啶－磺胺多辛(pyramethamine-sulfadoxine)(商名"Fansidar")可能发生过敏反应,阿莫地喹(amodiaquine)可能发生粒细胞缺乏和肝炎,故皆不宜用于化学预防。

控制虫媒

由于恶性疟原虫广泛耐药,因此更加强调减少对虫媒按蚊的接触,特别是在传播剧烈的疫区(如非洲)。已经收到效果应予考虑的措施如含DEET的昆虫驱避剂和以除虫菊酯(pyrethrin)(杀虫剂)浸润的蚊帐等。DDT则由于广泛耐药,在多数地区皆已失效。

免疫预防:疟疾疫苗的开发

目前虽还没有疟疾疫苗,但最终开发成功仍然在

表392-3

疟疾的化学预防*

氯喹耐药地区恶性疟	
甲氟喹	留居期间每周250 mg,离开疫区后再服4周
多西环素	留居期间每日100 mg,离开疫区后再服4周
阿托伐醌－氯胍	留居期间每日250 mg及100 mg(1片),离开疫区后再服1周
伯氨喹	留居期间每日30 mg,离开疟区后再服1周
非氯喹耐药地区恶性疟	
磷酸氯喹	留居期间每周500 mg(氯喹基质300 mg),离开疫区后再服4周

*氯喹耐药地区的恶性疟备用化学预防法还有氯喹(每周1次)加氯胍(每日200 mg;注意:氯喹＋氯胍方案尚未获得FDA批准,在恶性疟原虫对氯喹耐药的地区,有时可能无效)。疑为预防失效时,可用氯喹(每周1次),必要时加乙胺嘧啶(75 mg)－磺胺多辛(1500 mg)("Fansidar"3片)。有关疟疾化学预防的最新信息,美国疾控中心(CDC)已开通热线:404-223-4559,404-332-4565;CDC及Medical Letter WEB网址分别是www.cdc.gov及www.medletter.com,参见Med Lett Drugs Ther 2002;44:1－4.

望。由于疟原虫在人体的 3 大寄生期,抗原性互异,因此有效疫苗可能至少要包括这 3 种抗原(子孢子、裂殖子和配子体)。但也不是要达到 100% 效果的疫苗,才有实用价值。如须作强化处理的疫苗,对反复接触天然感染的疫区居民即极有效,而作用只限于减低寄生虫血症程度的疫苗,即使对感染发生率无何作用,在提高存活率上亦可收到显著效果,因为非免疫者的疟疾发病和死亡,皆与高寄生虫血症有关。

预后

间日疟、卵形疟和三日疟患者,氯喹治疗大多数能收效,最终都能恢复。已报道的抗氯喹间日疟,迄今为止,甲氟喹及卤泛群治疗仍皆有效。恶性疟时,疟原虫定量计数是预测后果的最佳指标。寄生虫血症≥5%(原虫数≥250 000/μL)的病人,发生严重疟疾和并发症(包括死亡)风险增高。除常规抗疟药治疗(见表 392-2)外,这类病人可能尚须补充葡萄糖以矫治低血糖,治疗酸中毒,以及透析(用于肾衰竭)和呼吸支持等。换血输血(exchange transfusion)的作用尚有争议,部分是由于未做临床对照试验。此外还须指出:即使是严重及脑型疟疾,口服治疗(包括鼻管灌入)亦可收效。

推荐阅读

Baird JK, Lacy MD, Basri H, et al. Randomized, parallel placebo-controlled trial of primaquine for malaria prophylaxis in Papua, Indonesia. Clin Infect Dis, 2001, 33: 1990 - 1997.

印尼巴布亚以伯氨喹预防疟疾的随机安慰剂对照试验证明本品保护作用可达 93%,G6PD 正常的旅游者耐受良好。

Garner P, Gulmezoglu AM. Drugs for preventing malaria-related illness in pregnant women and death in the newborn. Cochrane Database Syst Rev, 2003, 1: CD000169.

孕妇药物预防疟疾相关疾病,可使母亲发生严重贫血者减少,新生儿出生体重增加,围生期死亡似亦可减少。

Graves P, Gelband H. Vaccines for preventing malaria. Cochrane Database Syst Rev, 2003, 1: CD000129.

预防疟疾的疫苗,尚未取得令人信服的效验。

Olharo P, Mussano P. Amodiaquine for treating malaria. Cochrane Database Stst Rev, 2003, 2: CD000016.

阿莫地喹治疗疟疾疗效高于氯喹,但尚不及磺胺多辛 - 乙胺嘧啶的治疟功效。

Parola P, Ranque S, Badiaga S, et al. Controlled trial of 3-day quinine-clindamycin treatment versus 7-day quinine treatment for adult travelers with uncomplicated falciparum malaria imported from the tropics. Antimicrob Agents Chemother, 2001, 45: 932 - 935.

对照试验证明:奎宁 - 克林霉素 3 日疗法治疗由热带地区旅游回国人员的无并发症恶性疟,疗效与奎宁 7 日疗法相当。

Stoppacher R, Adams SP. Malaria deaths in the United States: Case report and review of deaths, 1979 ~ 1998. J Forensic Sci, 2003, 48: 404 - 408.

1979—1998 年间,美国死于疟疾的共 118 例,即平均每年死亡 5.9 例。

Wilson JF. Advancing the war on malaria. Ann Intern Med, 2003, 135: 193 - 696.

疟疾进展综述,包括旅游者预防原则。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,胡昌明,方嘉庆 校)

第393章
非洲锥虫病(昏睡病)

Thomas C. Quinn

定义

以昏睡病(sleeping sickness)广为人知的非洲锥虫病(African trypanosomiasis)是布氏锥虫(*Trypanosoma brucei*)所致急性或慢性疾病。因采采蝇(tsetse flies)叮咬而传及人类,北纬和南纬15度之间36个非洲国家都有采采蝇活动。人类疾病有两种不同类型,即罗得西亚布氏锥虫(*T. brucei rhodesiense*)所致东非锥虫病(East African trypanosomiasis)和冈比亚布氏锥虫(*T. brucei gambiense*)所致西非锥虫病(West African trypanosomiasis)。临床表现上二者虽有重合处,但东非锥虫病主要是一种有心肌炎和脑膜脑炎的急性病,如未治疗,将迅速死亡,而西非锥虫病则以慢性衰弱为特征,患者智力衰退,体质消瘦(表393-1)。有一种关系密切的变型,即布氏锥虫布氏变种(布氏布氏锥虫)(*T. brucei brucei*),对人类无传染性,可使牛患一种慢性消耗性疾病,即牛非洲锥虫病("内嘎纳",nagana),但对撒哈拉以南非洲人的营养有重要影响。

病原学和生活史

锥虫是可动血鞭毛虫(hemoflagellates),有一波形膜(undulating membrane),延及虫体全长,止于前鞭毛(图393-1)。位于前方的动基体(kinetoplast),是含局部交锁的环状DNA分子和线粒体的细胞器。在人类末梢血中,锥虫长短不一(10~40 μm)。短截型和细长型可以同时出现在同一病人血中。布氏锥虫的不同变种,不能从形态学上区分,而是根据对某些动物的致病性差异,以及生化要求、酶组分的电泳表现和DNA杂交等特征鉴别的。

布氏锥虫是由采采蝇的舌蝇属(*Glossina*)传播的,在舌蝇体内还要经历几步发育。当舌蝇叮咬人类宿主时,锥虫亦被吸入,进入中肠,很快失去由变异型表面糖蛋白构成的致密表膜,分化为前期锥虫,在中肠繁殖2~3周,转至舌蝇涎腺,在此转变为表鞭毛型(epimastigotes),进一步繁殖,最终分化为后期锥虫,表膜出现典型变异型糖蛋白,对哺乳类宿主即有传染性。当采采蝇叮咬新宿主时,涎液中锥虫即被注入结缔组织和血液。在人体内,以对裂方式分裂,并发生抗原变异,即不断改变其可变的表面糖蛋白(VSG),以回避宿主的免疫系统。当另一采采蝇叮咬时,又被摄取,而在其体内,完成下一轮生活周期的发育(图393-2)。通过输血和采采蝇叮咬受染者后接着叮咬未受染者的机械性传播方式,理论上也是可能的。

流行病学

现在估计有非洲锥虫病的人数约为400 000,每

表393-1

冈比亚和罗得西亚昏睡病的比较

	冈比亚(西非)	罗得西亚(东非)
病原	冈比亚布氏锥虫	罗得西亚布氏锥虫
虫媒	须舌蝇或胶舌蝇(河边采采蝇)	刺舌蝇(草原采采蝇)
分布	西非和中非	东非
贮存宿主	人类(家畜)	野外猎物
感染过程	慢(数月→数年)	快(<1年)
临床特征		
淋巴结病	++(Winterbotom征)	±
心肌炎,心衰	−	++
神经症状	++	+
弥散性血管内凝血	−	+
寄生虫血症	低	高

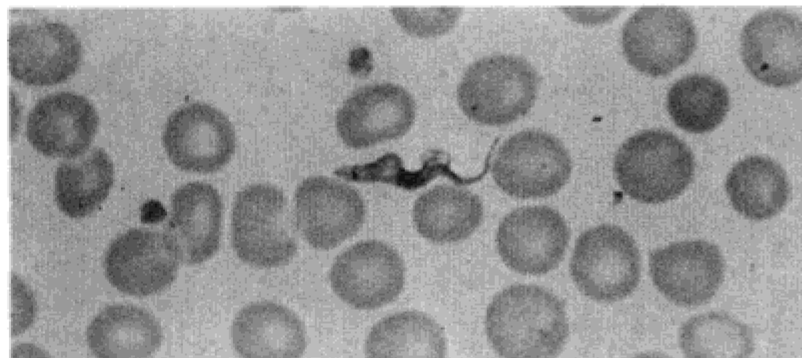


图 393-1 末梢血中罗得西亚锥虫。有核，后动基体，波形膜，鞭毛等。

年受到感染的非洲人在40 000以上，每年死于此症的约25 000人。非洲36个国家共约5000万人由于本病及其虫媒的存在而有获致锥虫病的风险。近年来，由于战争和内部动乱，对疫情监视、预防和治疗的放松，非洲锥虫病又在复发，特别是中非一带。有些地区非洲锥虫病的患病率近10年来已增长10倍。在非洲约有400万平方英里地区，由于布氏布氏锥虫肆虐而荒无人烟，家畜和野生动物包括牛、非洲大羚羊（waterbuck）、南非羚羊（bushbuck）和野牛等亦荡然无存。

冈比亚布氏锥虫主要流行于南撒哈拉非洲的西部和中部地区。虽然主要感染人类，但动物中也有贮存宿主，如猪、狗、羊等。冈比亚昏睡病主要由3种采采蝇传播，即须舌蝇（*Glossina palpalis*），胶舌蝇（*G. tachinoides*），梭舌蝇（*G. fuscipes*），分布在温度、暗度和湿度适合的沿江河荫蔽地区。

罗得西亚布氏锥虫与冈比亚布氏锥虫不同，主要是野生动物寄生虫，人类只是偶尔成为宿主。分布地区主要在东非，埃塞俄比亚和乌干达东部，赞比亚和博茨瓦纳以南。罗得西亚昏睡病主要由刺蝇（*G. morsitans*）类采采蝇传播，包括淡足舌蝇（*G. pallidepes*）和斯瓦舌蝇（*G. swynnertoni*）。这些蝇类都能生活在大草原，罗得西亚昏睡病通常就是发生在地方流行区的访问或旅游者中。猎人、渔民和旅游者都有可能接触通常叮食野兽的虫媒。

美国输入性非洲锥虫病罕见，患者大多是曾因狩猎或旅游在东非停留极短时间，而获致罗得西亚布氏锥虫感染的。由于美国医生不熟悉此病，因此几乎所有病人最初都被误诊过。由于国际旅行的增加，估计美国每年有200 000人到疫区，另有约10 000外国人从非洲疫区来到美国。

发病机制和病理

采采蝇叮咬后，聚集在结缔组织中的锥虫繁殖生成局部初疮（锥肿，trypanoma）。以后锥虫经淋巴管蔓延，局部淋巴结肿大（由于浆细胞和巨噬细胞浸润）。最后锥虫向循环系统播散，通常在此保持低度感染，并以对裂繁殖。这种无中枢神经系统（CNS）受累的系统性非洲锥虫病，通常称为Ⅰ期病变。

宿主免疫反应在非洲昏睡病发生机制中，亦有不可替代的作用，只是免疫病理反应的确切性质尚未尽悉。锥虫是靠定时改变表面抗原外膜，躲避宿主清除而得以生存的。任何一个锥虫都具备上千VSG基因，能针对宿主抗体反应，以不同方式被激活。因此在受染者末梢血中出现的锥虫是波动性的，每个锥虫在血清学上都是不同的个体。

组织损伤是由于产生毒素或免疫复合物反应而有蛋白水解酶释出。已从患者循环和靶器官中检出由锥虫抗原变体和补体结合抗体形成的免疫复合物。自体抗体的产生为一突出特征，一般是作用于红细胞、脑、心等抗原成分。因此宿主与寄生虫相互作用，能引起发热、淋巴结病、心肌和心包炎症等反应，并有贫血、血小板减少、弥散性血管内凝血和肾衰竭（主要见于急性期）。

Ⅱ期人类非洲锥虫病是对中枢神经系统（CNS）的入侵，发生在循环播散期，锥虫进入CNS的小血管。CNS病理改变，以冈比亚昏睡病时最为突出。脑膜增厚，并有淋巴细胞、浆细胞和桑葚状细胞（morular cells）浸润，后者即变异浆细胞（直径≤20 μm），所含大颗粒包涵体，现知是由免疫球蛋白构成的。这些细胞对脑脊液（CSF）中免疫球蛋白M（IgM）的局

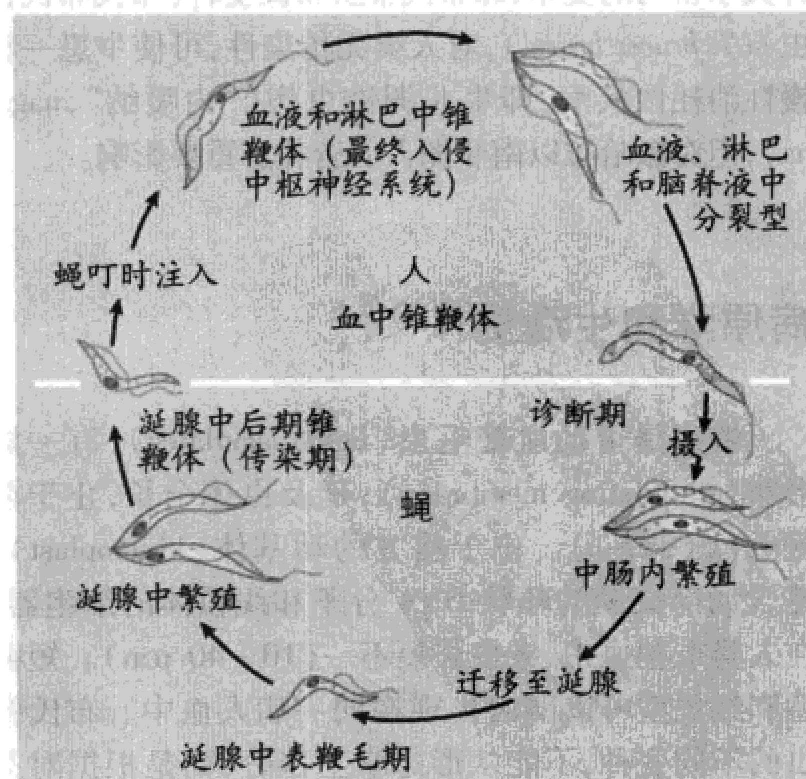


图 393-2 布氏锥虫、冈比亚布氏锥虫和罗得西亚布氏锥虫生活史。

部生成可能有重要作用。水肿、出血和肉芽肿性损害,以及血栓形成(动脉炎所致)和神经元变性等,亦可发生。

非洲锥虫病似能诱导B细胞进入多克隆激活状态,即干扰宿主T细胞对抗体生成的控制,或为锥虫释出B细胞分裂素(mitogen)所致。多克隆性高丙种球蛋白血症(polyclonal hypergammaglobulinemia)常见,IgM水平极高。非特异性嗜异抗体(heterophile antibody)、类风湿因子和自体抗体等亦可增高。晚期冈比亚布氏锥虫病患者,循环中肿瘤坏死因子-α和白介素-10水平皆显著增高,治疗收效后减低。

临床表现

昏睡病的临床症候视病原而异(表393-1)。罗得西亚布氏锥虫所致罗得西亚昏睡病为迅速进行性病变,常引起心衰和急性神经症候。冈比亚布氏锥虫所致冈比亚昏睡病,一般是以神经症候为主的较慢性病变。但这种区别也不是绝对的,有些冈比亚昏睡病亦可发展迅速,而个别罗得西亚昏睡病亦可取较慢性经过。

冈比亚昏睡病

受染采采蝇叮咬后不出数日,即可出现锥虫小结或锥疮,一般是在人体裸露部位。不出1周,即变为疼痛而质硬的小结,外围潮红、肿胀,持续约1~2周。经过这段潜伏期,锥虫完成系统、淋巴和循环入侵后,即有临床症候发生。多数病人都有发热、头痛、头昏和乏力。热程可能持续1~6日,与无热期交替出现。80%以上受染者都有淋巴结病,一般都是分离性,橡皮样硬度,无痛楚,即所谓Winterbottom征。脾中度肿大,荨麻疹及红斑性皮疹亦可见到。心电图常有改变,但临床心脏病症候则很少见。

症状初见后6个月至数年,以上早期血液淋巴期的临床症候即可发展至脑膜脑期。行为和人格改变往往是CNS受累最先出现的症候。以后精神性改变表现更多,包括幻觉和妄想。睡眠节律颠倒甚为典型,因白天嗜睡而有"昏睡病"之称。其他神经症状如震颤(面、唇最为显著)和感觉过敏,有些病人即因此而不愿从事一些日常活动,如关门(Kerandel征)和锁门(钥匙征)。如不治疗,患者意识状态将不断衰退直至木僵。体温失控可致体温过低或过高,进行性神经改变则可致惊厥、舞蹈病和手足徐动。肾上腺功能、甲状腺功能和性腺功能减退均常见,垂体功能试验提示激素分泌非同寻常的联合性中枢(下丘脑、垂体)和外周性缺陷。CSF可见细胞数和蛋白增多(以IgM为主)。还可有游离的免疫球蛋白轻链出现。细胞以淋巴为主,但也有少数浆细胞和桑葚状细胞。从CSF也能检出锥虫。

罗得西亚昏睡病

此病比冈比亚昏睡病的病情较急,一般在被采采蝇叮后数日发病。交替出现的高热、不适、头痛继以数日康复如常,每被误作急性疟疾感染。淋巴结病不突出,Winterbottom征亦常缺失。心动过速并心律失常和期外收缩常见。贫血、血小板减少和弥散性血管内凝血常于感染最初数周内出现。肝酶值常增高,心电图常为心肌炎性改变。神经症候与冈比亚昏睡病相似,但发生更早,进展也快得多。如不治疗,患者可在数周至数月内死亡,没有冈比亚锥虫病时的明显早、晚期之分。

诊断

虽然根据临床表现、疫区旅行史和与采采蝇的接触,可以作出锥虫病的疑似诊断,但确诊只能立足于锥虫的检出。可由血液(图393-1)、骨髓、CSF(离心)、淋巴结穿刺和锥疮刮屑等途径检查锥虫。离心肝素化血液棕黄层(buffy coat)Giemsa或Wright染色更易检出,因为锥虫常集中在棕黄层中。有一种定量棕黄层法(QBC),是刺指取血60 μL,吸入先以吖啶黄和抗凝剂覆附的血细胞比容管中,离心后即可以棕黄层检查,锥虫染作带荧光的绿黄色,能活动,甚易识别。冈比亚昏睡病时,血中锥虫数较少,应以浓缩法如阴离子交换色谱法(anion exchange chromatography)、二乙氨乙基(DEAE)过滤、培养、动物接种等法检查。

所有病人治疗前后都应做一次腰椎穿刺,以明确CNS是否受累。这点至关重要,因为对血液淋巴期布氏锥虫有效的舒拉明(suramin),不能进入CNS。CNS受累时细胞数增多(>5 PMN/mL),蛋白总量和IgM水平增高。多数病人的锥虫都能检出,只要取得

CSF后立即检查，所用玻璃器材又很清洁。如未发现锥虫，则测定CSF IgM亦有重要帮助。CSF IgM增高而蛋白总量增高甚微，几为昏睡病的标志性改变。

非洲锥虫病已有几种免疫和分子诊断法，包括间接血凝试验、间接荧光抗体试验和酶联免疫吸附测定(ELISA)等，皆可用于流行病学调查。还有预固定锥虫卡片凝集试验(CATT)的快速血清学诊断。CATT极为敏感，治疗收效后数年，仍可保持阳性，但也因此，对鉴别急性感染和既往业经治疗的感染意义不大。近来推出聚合酶链反应法(PCR)检查血液和CSF中锥虫DNA，此法检查虽极敏感，但对活动性病变的检查特异性，仍须由大量临床试验做出更确切的鉴定。

治疗

CNS受累前，无论冈比亚还是罗得西亚布氏锥虫病，早期血液淋巴期治疗药物皆首选舒拉明*。但舒拉明增加剂量也不能越过血脑屏障，故CNS一旦受累，即不能以此药治疗。舒拉明剂量是20 mg/kg静脉注射，一次极量1 g。应用时配制为10%水溶液。由于局部刺激和疼痛，故不宜用于肌肉注射。舒拉明与血浆蛋白结合，可以低浓度在循环中持续存在3月之久。治疗时先给200 mg试验量，如无不良反应，即可在第1、3、7、14、21日各以足量静注。成人1个疗程一般为5 g，不要超过7 g。

舒拉明为毒性药物，有些人可能发生特异质反应(idiosyncratic reaction)(约20 000人中1例)。排泄悉由肾脏，由于药物沉积于肾小管，故可能造成肾损害。每次注射舒拉明前，应先检尿，如有蛋白、管型出现，治疗即应停止。其他副作用如皮疹(丘疹)、畏光、关节痛、末梢神经炎、发热、粒细胞缺乏等。

喷他脒β-羟乙磺酸盐(pentamidine isethionate)*是治疗早期血液淋巴非洲锥虫病的另一备选药物，但它对罗得西亚锥虫病的作用远逊于舒拉明。剂量为4 mg/kg，隔日肌注1次，共10剂。喷他脒对CSF锥虫病亦无效。

美拉砷醇(melarsoprol; Mel B)*是已有CNS受累的冈比亚与罗得西亚昏睡病的首选治疗药物。此药3日为1疗程，共需3个疗程。推荐剂量为每日2.0~3.6 mg/kg，分3次静脉注射，共3日；1周后每日3.6 mg/kg，分3次静脉注射，共3日。10~21日后，再按此给予第3疗程。近来的试验证明美拉砷醇每日2.2 mg/kg疗效与常规26日疗法相似，但长期疗效如何，二者都需更多研究才能肯定。美沙砷醇为剧毒药，应用须极审慎。如有砷中毒症候发生，立即停药。最重要副作用是在CNS方面。治疗早期可能发生一种反应性脑病，似为锥虫抗原释出所致，发生率有报道高达18%。发生可极迅速，亦可隐匿发生。死亡率约50%。提示反应性脑炎的临床症候是高热、头痛、震颤、惊厥和昏迷等。有人提出皮质类固醇能使病人免于美拉砷醇脑病，但此说仍未明确证实。

对系统和CNS受累病例的另一备选药物是依氟鸟氨酸(eflornithine)(二氟甲基鸟氨酸，DFMO)。本品为环氧酶的不可逆性特异抑制剂，据一份207例晚期冈比亚布氏锥虫昏睡病的大系列病例研究，依氟鸟氨酸对血液淋巴期和CNS期感染皆极有效。可使症状大为减轻，血液和CSF中锥虫迅速清除，包括美拉砷醇治疗后复发病例。依氟鸟氨酸推荐剂量为每日400 mg/kg，分4次静脉注射，共2周，以后每日300 mg/kg分4次口服，共30日。一项321例多中心随机对照试验证明依氟鸟苷酸7日疗法治疗冈比亚锥虫病复发有效，但治疗新病例，不如14日疗法。常见副作用有腹泻和贫血。遗憾的是用于罗得西亚布氏锥虫时，疗效极不一致，加之费用和须长期治疗问题，使其在本领域的应用受限。此外，免疫功能障碍宿主如HIV感染者，以上述任何药物治疗，皆难收效，因为治愈尚须正常免疫反应的协助。所有病人至少治疗后1年中，尚须定期进行临床和腰穿随访。

预后

非洲昏睡病如不治疗，几乎皆难免一死。很多早期冈比亚昏睡病未经治疗，可能在数月至数年中仍保持相对健康，但一旦CNS受累，如仍不施治，死亡即不可免。冈比亚昏睡病常死于肺炎，罗得西亚昏睡病多死于心衰。昏睡病早期以舒拉明治疗，治愈率在90%以上。少数病人以后因CNS受累而需进一步治疗。美拉砷醇至少可使90%晚期病例获得寄生虫学治愈，很多病人都能完全恢复。遗憾的是有些病人是

* 美国用此药须向佐治亚州亚特兰大市美国疾控中心提出。

带着不可逆性神经损害出院的。约5%病例可能在美拉砷醇治疗期间死亡。

控制和预防

预防和控制非洲锥虫病,可从3个不同层面上努力:监测和治疗,化学预防,控制虫媒。监测加治疗意在减少人类感染贮主,特别是过去有过流行的地区。喷他脒已成功用于冈比亚昏睡病的化学预防,即在群众性筛检后,无论有无症状,对血清学阳性和锥虫阳性者,悉予治疗。喷他脒4 mg/kg一次性肌注,3~6月1次。但本品一般不推荐为群体性用药,对罗得西亚锥虫病似无效验。

控制虫媒须选择性清除植被,破坏采采蝇栖息处,喷洒杀虫剂,但此举只能暂时收效。采采蝇种类甚多,这些控制虫媒的措施,在经济上难以施行。除非是流行时出于切断传播的需要。就个人而言,最好的方法是避免与传染性采采蝇接触,如应用驱避剂和防护服等。

由于抗原变异性,目前尚无疫苗可用。但随着布氏锥虫体外培养技术和变种抗原化学结构分析的进步,开发疫苗的可能性也在增加。

推荐阅读

Burri C, Nkunku S, Merolle A, et al. Efficacy of new, concise schedule for melarsoprol in treatment of sleeping sickness caused by *Trypanosoma brucci gambiense*: A randomised trial. Lancet, 2000, 355: 1419 - 1425.

美拉砷醇治疗冈比亚布氏锥虫病所致昏睡病疗效的随机试验,证明本品2.2 mg/kg 10日疗程疗效与26日疗程不相上下。

Hutchinson OC, Fevere EM, Carrington M, et al. Lessons learned from the emergence of a new *Trypanosoma brucci gambiense* sleeping sickness focus in Uganda. Lancet Infect Dis, 2003, 1: 42 - 45.

报道乌干达发现罗得西亚布氏锥虫病昏睡病新疫区的教训以及利用新的分子生物学技术对疫情的成功控制。

Legros D, Ollivier G, Gastellu-Etchegorry M, et al. Treatment of human African trypanosomiasis——present situation and needs for research and development. Lancet Infect Dis, 2002, 2: 437 - 440.

人类非洲锥虫病现状及展望的优秀综述,对当前昏睡病治疗及其正反两方面意见都有评介。

Pepin J, Khonde N, Maiso F, et al. Short-course eflornithine in Gambian trypanosomiasis: A multicenter randomized controlled trial. Bull World Health Organ, 2000, 78: 1284 - 1295.

这是有关冈比亚锥虫病短程依氟乌氨酸治疗规模最大的多中心随机对照报告,比较7日与常规14日疗程,发现14日疗法对急性病例更好。

Pepin J, Meda HA. The epidemiology and control of human African trypanosomiasis. Adv Parasitol, 2001, 49: 71 - 132.

本文是对非洲撒哈拉以南地区非洲锥虫病复发的近期评述,在流行病学和疫情控制上,论述甚详。

(王贤才,郭景甫 译;曾汉英,胡建楠,方嘉庆 校)

第 394 章
美洲锥虫病(CHAGAS 病)

Franklin A. Neva

定义

因感染原虫克氏锥虫(*Trypanosoma cruzi*)而发生的 Chagas 病,是以发现该寄生虫的巴西医师 Carlos Chagas 命名的。要注意区分寄生虫感染(即仅血清学阳性)与有临床病变存在两种情况。初发感染数年后,发生以慢性心肌病及传导缺陷或以食管或结肠功能失常等形式出现的慢性病症候(巨变综合征,mega syndrome)。

病原体生活史

病原体克氏锥虫,通常是作为动物传染病(zoonosis)而传播的。吸血猎蝽(reduviid)对动物或人叮咬吸血时,宿主血中如有锥鞭体(trypomastogotes),即可使猎蝽受染。吸入的锥虫,在虫媒中肠(midgut)繁殖为表鞭毛体(epimastogotes),以后进入猎蝽后肠(hindgut)又转化为后期锥鞭体。受染猎蝽再次吸血时,常在吸血时或其后把传染性后期锥鞭体排在皮肤上。叮食处或黏膜被猎蝽粪便污染,即可传播给另一脊椎动物宿主。锥鞭体钻入宿主不同类型的细胞,在此转化为细胞内无鞭毛体(amastigotes)。但与其他某些细胞内微生物不同,克氏锥虫的无鞭毛体不被包围在吞噬溶酶体(phagolysosomes)中。它们在胞质中繁殖、延长、转化为可动锥鞭体,破出细胞。释出后,再钻入其他细胞,或被血流带走,开始新一轮繁殖,更多是在肌细胞中,或被新猎蝽叮食,保持生态循环(图 394-1)。

血中锥虫数少的无症状感染者,可由输血传播克氏锥虫。另一传播途径是先天性感染。

流行病学

克氏锥虫及其节肢动物虫媒分布甚广,从美国南部经墨西哥和中美洲至南美洲,包括阿根廷中部和智利。但只限于西半球。在有此病的国家,锥虫大多是在森林中生息,即在野生动物及其相关虫媒中循环。受染动物如负鼠(opossum)、大鼠等,如活动靠近人类居住地,虫媒猎蝽即可能入室血食,构成舍周循环(peridomestic cycle)。有些锥蝽(triatomine bugs)如骚扰锥蝽(*Triatoma infestans*)、长红猎蝽(*Rhodnius prolixus*),在微环境适合的情况下,尤好入室觅食。土砧泥屋和简陋木板墙上的裂口、洞隙,茅草房顶,家用橡胶等,皆为虫媒孳生场所,入夜即能入室叮食熟睡中居民。在这类情况下,克氏锥虫是在人际间传播的(家室循环,domiciliary cycle),感染也以此而成为公卫问题。因此拉美地区的人类锥虫病,主要是农村简陋民宅中贫苦民众的感染。

锥虫抗体检出率,不同国家和同一国家的不同地

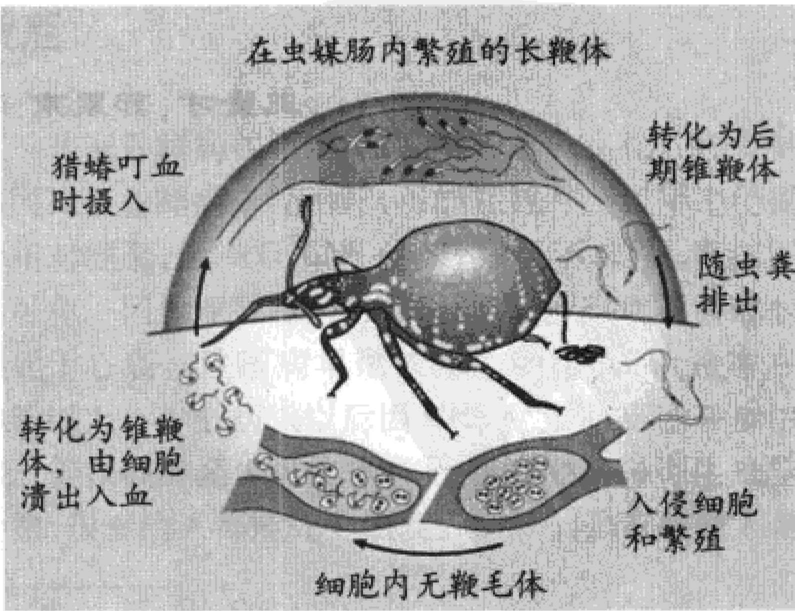


图 394-1 克氏锥虫生活史。

区,都有很大差异。在某些村落,多达半数居民抗体阳性的情况,并非罕见。但自1984年以来,血清阳性率已在总体大幅度下降,如巴西即由约4%降至0.5%以下。克氏锥虫感染和发病最高的国家是巴西、阿根廷、智利、玻利维亚和委内瑞拉。估计全美洲受染人数为1500万。在很多拉美国家,克氏锥虫血清学阳性被认为是不良记录,因为它意味着社会经济状况的低下,雇主也不愿雇用以后可能发生慢性Chagas病的人。

慢性病的症候类型和患病率,地区差异很大。以巴西来说,心肌病和巨型病变皆甚常见,同一病人可能二者兼备。但在委内瑞拉、哥伦比亚和巴拿马,锥虫性巨食管和巨结肠症几乎从无所闻,而心肌病的患病率则分别为高、中、低度。一般说来,中美和墨西哥血清阳性者中,心脏病发生率低,尽管血清阳性率可能亦有相当水平。这些国家的患者,心脏病的发生也常比巴西、玻利维亚和阿根廷迟。

Chagas病在美国的情况很有趣味,因为尽管有带克氏锥虫的猎蝽和动物贮主存在,但在本地人中还是只有4例急性病例发现。克氏锥虫在美国何以不向人类传播,也许是由于它们更乐于栖息在森林地区,以及猎蝽叮食后排便更晚。但在美国西部某些地区,市郊和户外活动的人,亦可苦于猎蝽的滋扰,引发变态反应。近年来由于拉美移民的增多,也有慢性Chagas病的散发病例,在美国出现。

病理

锥虫入侵处的局部炎症性损害,名为**南美锥虫结节**(chagoma),组织学检查为单核细胞浸润、间质水肿、皮下组织和肌细胞内无鞭毛体聚集。肿大的淋巴结活检可见增生性改变,网状细胞中可见无鞭毛体。肌活检时横纹肌组织中亦可发现无鞭毛体和局部炎症。急性期死亡的病例,皆有心肌炎和心脏肥大。镜检心肌纤维变性,炎症突出,但为斑片性,肌组织中可见无鞭毛体灶区。急性Chagas病时,脑和脑膜亦可受累。几乎所有脏器和各型细胞皆可有克氏锥虫入侵。

慢性Chagas病时,主要是心脏和空腔脏器受累,特别是食管和结肠。令人惊异的是,受累脏器中,细胞内往往找不到克氏锥虫,少数是在很多组织切片中,通过长期持续追索才被发现的。慢性病猝死的病例,估计是死于室性心律失常或心脏传导阻滞,但心脏大小可能正常或仅中度增大。其他慢性南美锥虫性心肌病(chronic chagasic cardiomyopathy)患者都有心脏肥大经历,死于顽固性心力衰竭。尸检可见心脏既肥大又扩张,肌壁变薄,特别是心尖部,形成典型的心尖室壁瘤(apical aneurysm)。附壁血栓以后导致肺和外周脏器栓塞亦常见。但冠状动脉一般正常。

心脏镜检无特异性改变,主要如局灶性单核细胞浸润、心肌纤维肥大和斑片性坏死、不同程度纤维化、水肿等。心脏传导系统最常为炎症性改变累及的是窦房结(sinoatrial node)和房室结(atrioventricular node),以及希氏束(bundle of His)的右支和左前分支。Andrade进行周密研究后指出:以上病理改变与生前心电图(ECG)改变相符,但病变是弥漫性的而非局限于传导系统。

慢性Chagas病时,无论累及食管还是结肠,宏观所见皆为受累脏器的扩张与肥大。微观病理改变则与心脏情况相似,克氏锥虫极少或无。但肠肌层神经节细胞数明显减少。其他空腔脏器如十二指肠、输尿管及胆管树等,也能发现这种类型的副交感神经缺失。

先天性Chagas病(congenital Chagas' disease)时的病理改变,主要为胎盘炎以及绒毛的炎症性改变与局灶性坏死。损害中有克氏锥虫的无鞭毛体存在。胎盘病变及病原体的存在,可能与流产、死产及胎儿急性病等有关。但胎盘虽有损害存在,也可能娩出正常胎儿。

有克氏锥虫抗体而无临床病变的患者,考虑为此病的**未定型**(indeterminate form)。他们中间,有些为低水平寄生虫血症,只能以极敏感的检测技术才可能发现。因此有一种观点认为未定型是一种潜伏病变,会在以后表现出来。但是还没有任何测试方法,能预测是否和何时发生慢性病。即使是在慢性Chagas病常见地区,也有半数以上血清学阳性者最后是死于Chagas以外病变。在慢性Chagas病流行度很低的国家,以后发病的风险相应更少。

急性Chagas病的病理特征是一目了然的,慢性心肌病及巨型病变的发生机制,则仍未尽悉。慢性病必须解释的一些关键性特征是:(1)从估计的初发感染到心肌病或巨型病症候出现,潜伏期可达20年之久;(2)受累脏器中细胞内锥虫极少或无,而急性病时组织中锥虫为数至多;(3)食管和结肠副交感性自主神经节(肠肌丛〈Auerbach's plexus〉)破坏;(4)慢性Chagas病的发生率和类型,地区性差异极大。锥虫株的遗传差异,包括毒力的不同,可以解释此病的

地区差异。自身免疫的慢性病发病观点,也渐式微,因为聚合酶链反应(PCR)和免疫组织化学染色检查,已积累到越来越多的资料,发现受累组织主要含$CD8^+$ T细胞的局灶性炎症性损害中,只有很少锥虫持续存在。但这还不能排除同时存在针对锥虫抗原的自身免疫反应,而它们与神经组织已证明有共同的抗原表位(antigenic epitopes)。

在严重免疫抑制时,未定型隐性期克氏锥虫感染可能激活为急性病。血清阳性的器官移植受体即可有此情形。这类激活报告正在增多,特别是获得性免疫缺陷综合征(艾滋病,AIDS)同时又有隐性克氏锥虫感染的病人,可能发生类似弓形虫(*Toxoplasma*)的脑损害。

临床表现

流行区初次接触克氏锥虫,一般都是亚临床性未被注意。如有临床症候,即为急性系统性感染。慢性Chagas病相反,是以特定脏器受累的较后期发病出现,无系统性症候。

急性CHAGAS病

虽然在疫区急性Chagas病最常见于儿童,实际上根据流行病学情况不同,任何年龄都能发生。自然情况下潜伏期无法精密确定,也许至少1周。锥虫侵入处皮肤可见局部发红、硬结(南美锥虫结节)。由结膜途径受染的(不少见),有眶周肿胀即所谓Romaña征。锥虫结节常伴有局部淋巴结病,持续数周。急性Chagas病的其他症候如发热、全身淋巴结病、肝脾大、短暂皮疹等。

急性期还可发生心肌炎,伴有心动过速及非特异性心电图改变。脑膜脑炎(meningoencephalitis)为另一严重并发症,特别是在极年幼病人中。某些无明显脑膜症候的急性病例,也能从脑脊液中发现锥虫一事,有助于说明由HIV/AIDS激活的隐性感染病人,何以常有脑受累。急性Chagas病很少致死,如有死亡,也是由于心肌炎和充血性心力衰竭,或为脑膜脑炎所致。

急性病有关症候虽不治疗,亦可于数周至数月内逐渐消失。急性期末梢血通过直接镜检可发现锥虫,以后越来越难以找到,终至消失。此后病人即进入**未定期**。患者外观已完全康复,但血清学阳性则可能无限期持续,而无更多发病或后遗症候。也有数量不等的未定型病例,数年或数十年后出现慢性Chagas病症候。除了特定地区的流行病学经历外,别无其他实验室或临床指征可预测今后发生慢性病的可能。

慢性CHAGAS病

心脏症候是慢性病最常见的表现,可能以心悸、头晕、心前区不适甚至晕厥开始,反映多种心律失常,包括室性早搏、发作性心动过速、不同程度心脏传导阻滞等。素称健康的青年以室性心动过速而致猝死者,亦非鲜见。心脏扩大及心衰症候出现很久以前,即可有心律失常症状。一旦发生充血性心力衰竭,常以右心衰竭为主,患者常于数年内死亡。末梢栓塞至脑及其他脏器亦常有之。

体检常仅脉律不整、心音遥远,可能还有奔马律(gallop rhythm)。如有心衰,心脏可能已高度增大,而有功能性反流杂音,充血性肝肿大及末梢水肿亦常见。

居第二位的最常见慢性病症候是食管和结肠的巨型改变,巨食管尤为常见。症状与特发性失弛缓症(idiopathic achalasia)无异,如咽下困难、少量进食或饮水后饱满感、胸痛、反流等。吸入所致继发肺炎以及消瘦、恶液质(cachexia)等,皆为晚期常见并发症。有时涎腺可因分泌亢进而肥大。有人报道锥虫病性巨食管症像特发性失弛缓症一样,食管癌发生较多。

锥虫病性巨结肠病人,可有慢性便秘和腹痛。还可发生肠扭结、梗阻和穿孔。有些严重巨结肠病人,甚至有长达数周大便一次的惊人病史。巨食管和巨结肠可以发生在同一病人,二者又都可伴有心肌病。

诊断

无论急性还是慢性Chagas病,都应注意查问与克氏锥虫的可能接触史。但是疫区的一般旅游者,不大会有与感染性虫媒充分接触的机会。输入慢性感染者的血液,可能构成感染。

急性Chagas病时,以抗凝血或血液棕黄层(buffy coat)直接镜检活动锥虫,是最重要诊断技术。薄或厚血片染色镜检,较难发现,但直接镜检发现的锥虫形态学特征,仍须由染色涂片确认。0.0083% NH_4Cl通过离心可使锥虫浓集,红细胞则可能溶解。如末梢血未检出锥虫,而急性Chagas病仍有可能,可以

Novy、MacNeal 和 Nicoll 的 NNN 培养基(或其他合适培养基)做血培养。有时以患者血液接种于小鼠,亦可发现锥虫。另如肿大淋巴结或横纹肌活检及培养亦可用于诊断。

还有一个历史悠久、操作复杂但发现锥虫极为敏感的检查,即**异体接种诊断法(宿主诊断法)**(xenodiagnosis),实际上就是以虫媒进行的血培养,即以实验室饲养的40只正常猎蝽,直接叮咬病人,或通过一层膜叮食病人的血液。血中锥虫被摄取后,即在猎蝽肠中繁殖,30日后可由其肠排出物中检出锥虫。但就敏感性和方便性而言,这些检查方法都可能为 PCR 检测克氏锥虫的 DNA 所取代。

诊断急性病,一般无需血清学检查。由免疫荧光或直接凝集法检测的寄生虫特异性免疫球蛋白 M (IgM)抗体,要到症状发生 20~40 日后才会出现。在某些情况下,这种迟发性抗体反应可以作为血清转化的证明。其他实验室检查常为非特异性,如淋巴细胞增多、血沉加速、暂时性心电图改变等。还可能发生可逆性心脏扩大甚至心包积液。

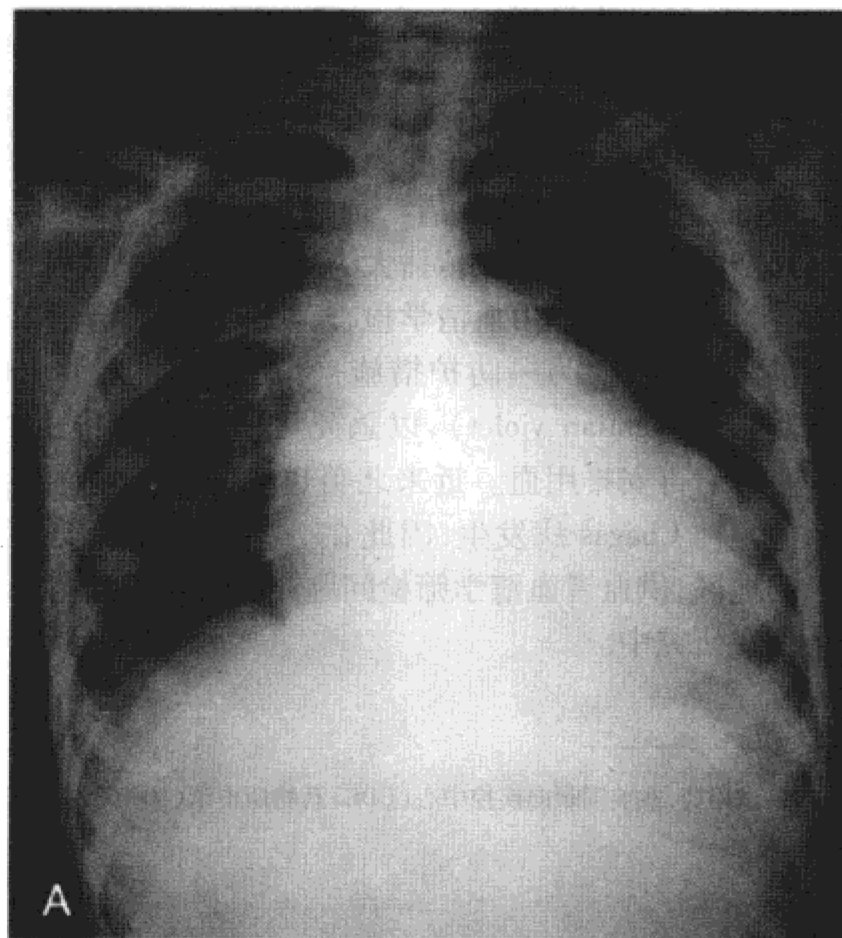
诊断慢性 Chagas 病,除典型心脏改变和巨型病变外,还须检出克氏锥虫抗体。因此除血清学检查外,临床排除其病因性心脏病及胃肠功能失常亦极重要。异体种植诊断及 PCR 反应阳性对诊断有强烈支持作用,但其本身尚不能诊断慢性病,因为未定型病例亦可有低度寄生虫血症。检测特异性抗体,已有多种方法,所得结果一般是有可比性的。但有些试验与其他病变如利什曼病、梅毒等有交叉反应。因此对具体病人来说,以更规范的试验如免疫印迹法(immunoblots)证实克氏锥虫特异抗原的抗体存在,可能大有助益。

慢性病时的心脏受累表现为典型心电图改变,而非心脏扩大。最常见的是完全性右束支阻滞。其他常见心电图改变如左前半支阻滞(left anterior hemiblock)、室性早搏甚至完全性心脏传导阻滞。如有心衰,胸片和超声心动图可见广泛性心脏扩大及射血分数(ejection fraction)减低(图394-2)。

南美锥虫病性巨食管症早期咽钡检查只是表现为排空迟延而扩张甚微。到较晚期,咽物潴留和食管扩张即进行性加剧。测压检查可见食管括约肌痉挛和蠕动失去协调性。应做内镜检查以除外恶性病变。但所有这些改变都与特发性失弛缓症无异。钡灌肠及空气对比可见结肠扩张,蠕动障碍,但须排除其他病因性结肠梗阻。

鉴别诊断

急性 Chagas 病如有症状且甚严重,可能很像某



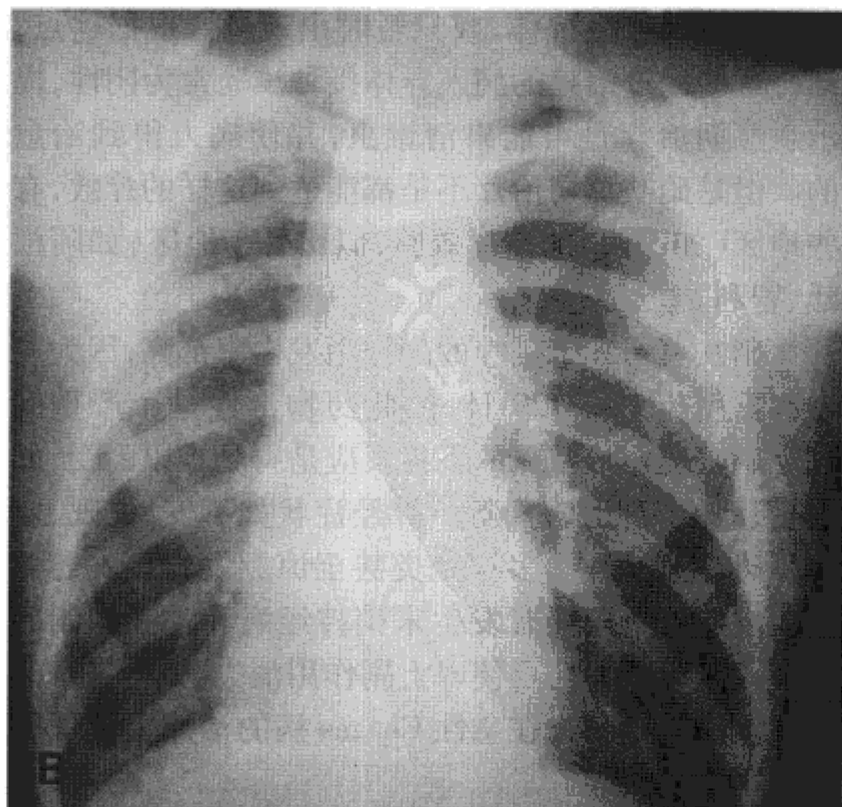


图 394-2 A,慢性 Chagas 心肌病及心衰时的心廓影。B,胸片显示慢性 Chagas 病时食管高度扩张所致纵隔增宽。

种急性系统性感染。Romaňa 征须与其他病因性单侧眶部水肿鉴别，如由昆虫叮咬、外伤及眶部蜂窝织炎所致者。先天性感染与先天性弓形虫病、巨细胞包涵体病（cytomegalic inclusion disease）及梅毒等几无区别。

很多心肌病如产后性、酒精性以及心内膜心肌纤维化（endomyocardial fibrosis）等，都可能类似慢性 Chagas 心脏病。对此常规心内膜心肌活检诊断意义不大。但在影像技术引导下，由心肌发炎处取材的 PCR 阳性活检，则甚有意义。风湿性心脏瓣膜病时的典型杂音，有助于该病与 Chagas 心肌病的鉴别。至于克氏锥虫血清学检查阳性的鉴别诊断意义，则须视当地居民抗体检出率而定。

治疗

现有两种具有相当抗锥虫作用的药物，可用于 Chagas 病的治疗。一种是已做过广泛评估的硝基呋喃衍生物：硝呋莫司（nifurtimox）*。这是美国目前仅有的一种 Chagas 病治疗药，剂量为每日8～10 mg/kg。另一种药物苄硝唑（benznidazole）是硝基咪唑衍生物，疗效似与硝呋莫司相当，但应用经验较少。两种药物抗锥虫作用的确切机制仍未明了。

大量证据表明：急性 Chagas 病患者经硝呋莫司或苄硝唑治疗后，病变程度和寄生虫血症一般都能减低。更重要的是，很多在急性期经过治疗的病人，从未产生克氏锥虫抗体，或只暂时出现过。根据这点，结合这些经过治疗的病人异体接种试验常为阴性，提示急性期治疗是可能肃清锥虫，并使病人得到治愈的。但是硝呋莫司治疗不是都能达到这样的疗效，有些地区（如巴西）的治疗效验，似比另一地区（如阿根廷、智利）差。

硝呋莫司和苄硝唑的副作用发生率都高，因为二者都需用药 90～120 日，因此药物毒性是个严重问题。硝呋莫司最常见的不良反应是胃肠难以耐受，如厌食、恶心呕吐、腹痛等。神经症状如不安、失眠、定向障碍、感觉异常、多神经炎甚至惊厥发作等。还可发生皮疹。苄硝唑有发生末梢神经病和骨髓抑制的报道。减量或停药可使以上副作用消失。

由于这些药物在急性 Chagas 病的治疗上已证明有效，因此有些拉美医生也把它们用于慢性和未定型病例的治疗。但是尚无证据表明慢性 Chagas 病业已发生的病理改变，能因硝呋莫司或苄硝唑的治疗而恢复。至于血清学阳性但无症状的未定型病例，能否因治疗而不再发展为后期慢性病的问题，则仍有争议。有资料提示：抗锥虫药（包括别嘌呤醇〈allopurinol〉）治疗后，由异体接种法检出的低度寄生虫血症可能减轻或消失。但是这样的研究还须取得关键性验证，即明确其对慢性病发生的最终影响，究竟如何，以及风险与效益的得失。

已确定的慢性心脏病，治疗为支持疗法。频发室性早搏的病人，可能受惠于抗心律失常药如胺碘酮（amiodarone）。安置心脏起搏器，可使完全性心脏传导阻滞者的寿命延长。Chagas 心肌病的充血性心力衰竭，一般强心药皆无效验。

巨型病变的处理和治疗，选择余地较大。早期巨食管症，括约肌气囊扩张可能比探条扩张收效更好。较晚期病例则须手术治疗，如括约肌切开或部分切除术等。早期巨结肠可做饮食调整，酌用轻泻剂，有时尚须灌肠。较重病例有时须将结肠无蠕动节段切除。

预防

作为严重公卫问题的 Chagas 病，应由改善拉丁美洲贫困农民的住宅和教育状况来解决。但限于社会经济条件，只能另求控制良策。主要是以残效杀虫剂，消灭住宅虫媒，每年喷洒 1～2 次。血库须加强筛检，杜绝血清阳性供血者。通过以上措施，已使南美几个国家的克氏锥虫传播大为减少。

疫区血库应由血清学检查，防止误用血清学阳性供体的血液。另一防护措施是：在血中加入 1:4000 龙胆紫（gentian violet），以杀死可能存在的锥虫，24 小时后再安排用血。近来北美也有数起与输血有关的急性 Chagas 病发生，因此在一些有大量拉美移民的地区，供血者血清学筛检问题亦已提出。疫苗开发尚在研究中。

---

* 试用药，在美国须向疾控中心（CDC）药物所申请（404-639-3670）。

推荐阅读

Coura JR, de Castro SI. A critical review on Chagas' disease chemotherapy. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2002, 97:3 - 24.

有关 Chagas 病化疗的综述,对本病的其他方面亦有涉及。

Gones JA, Bahia-Oliveira LM, Rocha MO, et al. Evidence that development of severe cardiomyopathy in human Chagas' disease is due to a Th 1 specific immune response. Infect Immun, 2003, 71:1185 - 1193.

人类 Chagas 病时发生严重心肌病是 Th 1 特异性免疫反应所致。因为有资料提示患者针对克氏锥虫抗原产生的 IFN-γ 增多,故能产生强烈的 Th 1 反应,而使心肌病发展加剧。

Kirchhoff LV. Changing epidemiology and approaches to therapy for Chagas disease. Curr Infect Dis Rep, 2003, 5:59 - 65.

Chagas 病的流行病学和化疗评述。通过血液筛查计划和控制传媒,已使本病发生减少,但在治疗方面,硝呋莫司和苄硝唑虽疗效有限,且常有严重副作用,仍是目前仅有选项。

Salles G, Xavier S, Sousa A, et al. Prognostic value of QT intervel parameters for mortality risk stratification in Chagas' disease: Results of a long-term follow-up study. Circulation, 2003, 108:305 - 312.

长期随访研究证明:QT 间期和超声心动图上左室收缩末容量是 Chagas 病患者死亡的最重要预测指标。

(王贵才,郭聚甫 译;曾汉英,胡建楠,方嘉庆 校)

第 395 章
利什曼病

Selma M. B. Jeronimo
Anastacio de Queiroz Sousa
Richard D. Pearson

利什曼病(leishmaniasis)是利什曼原虫属引起的各种临床疾病,除澳大利亚和南极洲外,各大陆都有流行区散在。利什曼原虫匿居人类及其他哺乳动物的单核吞噬细胞内。传播需有受染动物或人类贮主、合适的虫媒白蛉以及易感宿主。感染的临床症候不一,与寄生虫致病性(不同利什曼原虫间互有差异)和人类宿主由遗传决定的细胞免疫反应有关。很多利什曼感染无症状,并能自行消失。有些只限于皮肤,引起皮肤利什曼病,或侵害鼻、口腔及口咽黏膜,引起黏膜利什曼病。脏器利什曼病时,寄生虫播散到整个网状内皮系统。

估计全世界有 3.5 亿人生活在有可能受染的疫区。每年发生的皮肤利什曼病约 100 万~150 万;脏器利什曼病每年约 50 万例。脏器利什曼病主要流行于印度东部,孟加拉,苏丹(近 10 年来在难民中已有一次大流行),以及拉美国家等。它是巴西东北部农村的重要病原体。脏器利什曼病还是南欧人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者的重要机遇性感染。皮肤利什曼病则对拉美、中东和亚洲疫区外来移民、当地居民、军人、出国打工和旅游者,都有相当威胁。巴西利什曼原虫(*Leishmania braziliensis*)所致黏膜利什曼病,是拉美国家的严重问题。美国在回国旅游者和移民中也有散发性利什曼病发现。

分类和生活史

对人类致病的各种利什曼原虫、地域分布及由此所致临床症候,归纳如表 395-1。不同种株间虽然存在超微结构的差异,但不能以此进行鉴别。世界卫生组织(WHO)参照实验室是以同工酶进行种株鉴定的。科研单位还有种特异性单克隆抗体(species-specific monoclonal antibodies)和以聚合酶链反应(PCR)为基础的检查法,可能成为种株鉴定和临床诊断的首选技术。当然现行分类系统可能也会进行修订。

生活史示意图见图 395-1。人类和其他哺乳动物的利什曼原虫,是作为细胞内无鞭毛体(amastigotes)匿居单核吞噬细胞内,卵圆或圆形,直径 2~3 μm。核较大而偏,有一内在鞭毛以及杆状特化线粒体结构:

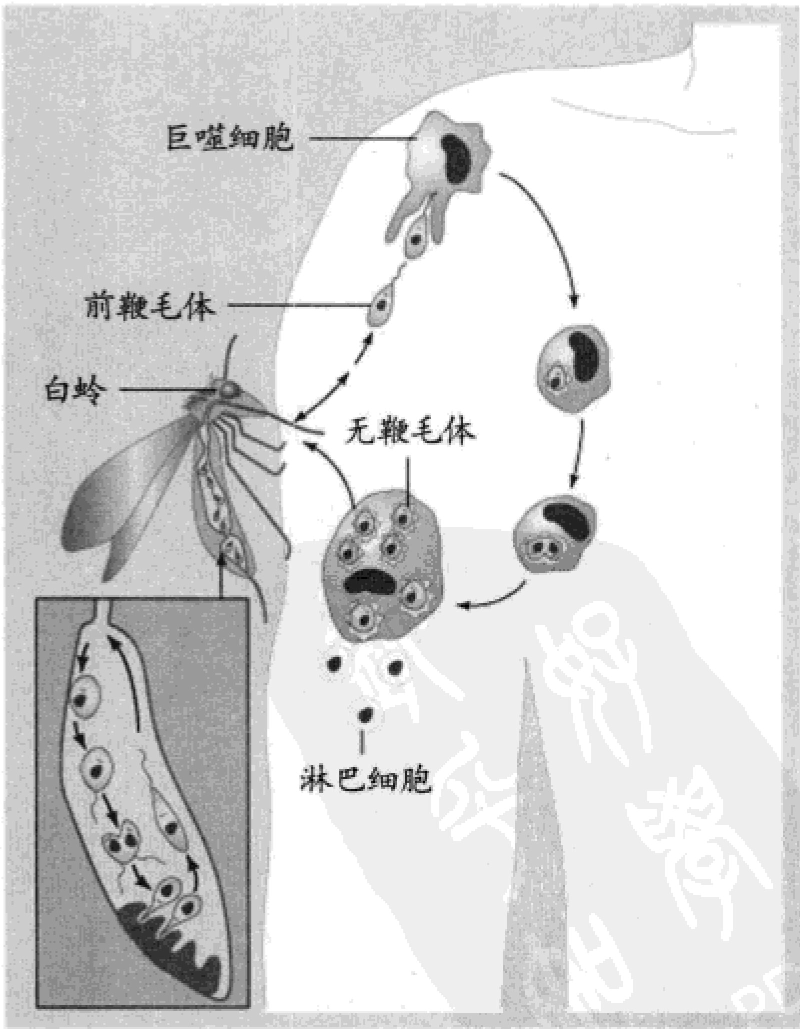


图 395-1 利什曼原虫生活史。如本图所示,在印度,人类是杜氏利什曼原虫的贮存宿主。在多数情况下,利什曼病都是动物传染病,以啮齿动物及狗类为其贮主。

表 395-1

利什曼原虫的地域分布及其临床症候

临床综合征	利什曼原虫	地域
脏器利什曼病		
黑热病:网状内皮系统(脾、骨髓、肝等)普遍受累	杜氏利什曼原虫	印度次大陆,(中国)华北和华东,巴基斯坦,尼泊尔,苏丹,肯尼亚,埃塞俄比亚
	婴儿利什曼原虫*	中东,地中海沿岸(如西班牙,法国南部,意大利),巴尔干,中亚和东南亚,中国华北和西北,北非和撒哈拉以南非洲,拉丁美洲
	恰氏利什曼原虫*	
	亚马逊利什曼原虫	巴西(巴伊亚州)
	热带利什曼原虫	以色列,印度,以及沙特阿拉伯"亲内脏病"(美军中)
黑热病后皮肤利什曼病	杜氏利什曼原虫	印度次大陆
	杜氏利什曼原虫	肯尼亚,埃塞俄比亚,索马里
东半球皮肤利什曼病		
单个或数量有限的皮肤损害	硕大利什曼原虫	中东,中国西北,印度西南,巴基斯坦,非洲
	热带利什曼原虫	地中海沿岸,中东,西亚,印度次大陆,肯尼亚
	埃塞俄比亚利什曼原虫	埃塞俄比亚高原,肯尼亚,也门
	婴儿利什曼原虫*	地中海流域
	杜氏利什曼原虫	苏丹,肯尼亚,埃塞俄比亚,索马里
弥漫性皮肤利什曼病	埃塞俄比亚利什曼原虫	埃塞俄比亚高原,肯尼亚,也门
西半球皮肤利什曼病		
单个或数量有限的皮肤损害	墨西哥利什曼原虫(糖胶树胶工人溃疡)	中美洲,墨西哥,美国(得克萨斯)
	亚马逊利什曼原虫	亚马逊河流域(包括巴西及附近国家)
	巴西利什曼原虫	中、南美洲很多地区
	圭亚那利什曼原虫†(森林雅司)	圭亚那,苏里南,北亚马逊河流域
	秘鲁利什曼原虫(黏膜皮肤利什曼病-乌他病)	秘鲁(安第斯山以西),阿根廷高原
	巴拿马利什曼原虫†	巴拿马,哥斯达黎加,哥伦比亚
	拉氏利什曼原虫	秘鲁,南美
	皮氏利什曼原虫	委内瑞拉
	加哈米利什曼原虫	委内瑞拉
	委内瑞拉利什曼原虫	委内瑞拉
	恰氏利什曼原虫*	中美和南美洲
弥漫性皮肤利什曼病	亚马逊利什曼原虫	亚马逊河流域及周邻地区,巴西巴伊亚等州
	皮氏利什曼原虫	委内瑞拉
	墨西哥利什曼原虫	墨西哥,中美洲
	利什曼原虫	多米尼加共和国
美洲黏膜利什曼病	巴西利什曼原虫(鼻咽黏膜利什曼病)	拉丁美洲多处

* 近来有证据提示婴儿利什曼原虫和恰氏利什曼原虫是同一物种。

† 圭亚那利什曼原虫与巴拿马利什曼原虫关系密切。

仿 Pearson RD, Sausa AQ. Clinical spectrum of Leishmaniasis. Clin Infect Dis, 1996, 22: 1. 资料来自 Lainson R, Shaw JJ. Evolution, classification and geographic distribution. In Peters W, Killck-Kendrick R (eds). The Leishmaniasis in Biology and Medicine, vol 1, London: Academic Press, 1987, pp 1 - 20. Chicago, publisher.

动质体(kinetoplast),链接的大、小环中含有核外DNA。无鞭毛体适合哺乳动物温度,在巨噬细胞的吞噬溶酶体(phagolysosomes)中繁殖。

虫媒雌白蛉,拉丁美洲为罗蛉属(*Lutzomyia*),世界其他地区是白蛉属(*Phlebotomus*)。有些在住宅周围,栖息于碎石废墟及农舍,有些生活于林区植物茂密处。白蛉是变异的水塘边生物。吸血时即把含无鞭毛体的巨噬细胞摄入。

利什曼原虫在白蛉肠中转化为带鞭毛的细胞外前鞭毛体(promastigotes),长 15 ~ 26 μm,宽 2 ~ 3 μm。气温 22 ~ 26℃时繁殖,经过很多步骤,分化为传染性后期前鞭毛体,移居吻部,在白蛉对另一宿主吸血时即被接种。

啮齿动物、狗、人类,偶尔还有其他动物是利什曼

原虫贮主,视原虫种属和地域而异。种入的前鞭毛体在皮内被巨噬细胞吞噬,并在巨噬细胞中转化为无鞭毛体。白蛉涎液中,含有一些能使前鞭毛体传染性增强的因素。

免疫学特征

利什曼感染的结局,视感染种属的毒力特征和人类宿主由遗传决定的细胞免疫反应而定。在对疾病具有保护和宽容作用的免疫成分上,似有一脆弱的平衡。为探索与此有关的细胞群和细胞因子,已在动物模型和人类利什曼病患者中做过大量研究。感染消失和对复感的保护性,与辅助性 T1(Th1)型的 CD4 T 细胞扩充相关(第 270 章),它们能对利什曼抗原分泌干扰素-γ 和白介素-12(IL-12)。干扰素-γ 或与利什曼特异性 CD4 T 细胞直接接触,接触 Th1 或 $CD8^+$ 淋巴细胞产生的干扰素-γ,能激活巨噬细胞,杀死细胞内无鞭毛体。一氧化氮合酶(nitric oxide synthase)诱导后一氧化氮的产生并与氧中间物协同作用,即可具有杀微生物作用。肿瘤坏死因子-γ(RNF-γ)似与保护性反应有关。感染消失后,除非存在免疫缺陷,一般都会取得对所染利什曼原虫种属的抵抗力。

临床患有利什曼病的人,保护性 Th1 反应发生迟延或被抑制。皮肤利什曼病时,就发生在皮肤损害所在部位。进行性内脏利什曼病时则是全身性。有两种细胞因子,即白介素-10 和转化生长因子-β,估计在干扰保护性 Th1 反应的发生中起到重要作用。感染期间虽也有抗利什曼抗体产生,但并无保护作用。抗体效价以进行性内脏利什曼病和原虫负荷量大的病人最高。

有证据表明:人类感染早期即有 Th1 和 Th2 细胞出现。虽然做了大量研究,但对受染巨噬细胞、树突细胞和淋巴细胞等群体间相互作用详情以及它们产生的细胞因子,仍未充分明了。这里可能涉及很多因素。有证据提示:感染接种量大小,天然巨噬细胞抗拒因子,起始细胞因子反应过程,以及利什曼抗原呈递方式等,都能影响免疫反应和感染结局。

内脏利什曼病

流行病学(表 395-1)

内脏利什曼病(visceral leishmaniasis)大多是由杜氏利什曼原虫(*L. donovai*)、婴儿利什曼原虫(*L. infantum*)或恰氏利什曼原虫(*L. chagasi*)引起,后面两种即使不是同一种属,关系也是极为密切。主要与皮肤病有关的一些利什曼原虫,如热带利什曼原虫(*L. tropica*)、亚马逊利什曼原虫(*L. amazonensis*)等,有时也能从典型内脏利什曼病时分离到。传播须由合适的贮主与虫媒白蛉完成。罕见情况下,也有先天性以及污染血液和实验室意外针刺等传播途径。近来西班牙资料提示感染利什曼原虫的吸毒者与他人共用注射毒品针头,可能也是重要感染方式。

杜氏利什曼原虫是印度东部和孟加拉发病和死亡的重要原因。世界内脏利什曼病约半数病例都在这里。二战后广泛应用残留性氯苯乙烷(DDT)喷雾防疟,病例数曾有减少,但自停止喷药后,发生率又在剧增。人类似为感染的唯一贮主,传媒是叮咬过内脏利什曼病和黑热病后皮肤利什曼病患者的嗜人白蛉(anthropophilic sand flies)。各年龄组皆可受染。东非肯尼亚、埃塞俄比亚、索马里和苏丹有过局部流行,过去 10 年中,在苏丹还有过极大规模的流行。贮主是啮齿动物和小肉食动物。人类在流行期间也能成为贮主。

婴儿利什曼原虫所致内脏病变,散见于南欧、北非、中东、巴基斯坦和中国的婴儿及免疫缺陷者(中国现已罕见)。犬类(包括家犬)是贮主。在西班牙、法国南部和意大利,内脏利什曼病还是 HIV 感染者和器官移植受体的一种重要机遇性感染(opportunistic infetions)。恰氏利什曼原虫是巴西、哥伦比亚、委内瑞拉和拉美其他国家内脏利什曼病的病原体。一般散发于农村,但也有较大流行事件,巴西东北部有城市流行发生。患者大多是 10 岁以下儿童。家犬和狐类被确认为贮主,但从发病的家族性聚集情况看来,人类也可能是贮主。

此外,1991 年波斯湾战争期间,驻沙特阿拉伯美军中有过由热带利什曼原虫所致亲脏器病变,表现为发热、不适及其他体质性症状,但很多典型内脏利什曼病症候则皆缺如。过去 10 年,从海湾战争退伍的军人中,尚无晚期加剧的情况报道。

病理生理

杜氏利什曼原虫及其相关病原体感染,是因白蛉向皮肤裸露区接种前鞭毛体而发生的。在单核吞噬细胞内,前鞭毛体转化为无鞭毛体,并事繁殖。虽然可能发生皮肤小结和溃疡,但多数病人都未留意原发

接种处。以后无鞭毛体经面部淋巴管和血管系统播散到全身网状内皮系统的单核吞噬细胞。感染多无症状,并自行消散。少数发展为典型内脏利什曼病,即很多地区所谓黑热病(kala-azar)。发展为内脏利什曼病,似有遗传因素作用。营养不良,AIDS,肿瘤,其他类型免疫抑制等,都是重要变数。

进行性内脏利什曼病时,肝脾因单核吞噬细胞增多而肿大,肝内 Kupffer 细胞大小和数量皆剧增,很多皆有无鞭毛体充斥。脾常极度肿大,脾淋巴滤泡为含原虫的单核细胞所取代。骨髓、淋巴结、皮肤、肠道和其他脏器中,皆有含无鞭毛体的单核吞噬细胞。有些同时伴有 AIDS 的病人,肠道和呼吸系统中都有广泛播散。

临床表现

临床表现典型的病人,潜伏期亦相差甚大,但一般是 2~8 月。起病隐匿,故亦难以确定时间。通常取亚急性和慢性过程,但也有比较急促的。症状包括发热、违和、纳差、消瘦、腹部胀大等。发热可为间歇性,高烧(38℃~40℃)2 日后暂退;持续发热也有,但较少见。患者对发热常能充分耐受。原来在疫区居住的人,离开疫区多年后,可因免疫功能缺陷而发生内脏利什曼病。

肝脾大是进行性内脏利什曼病的标志性体征,脾质硬,无压痛,常极度肿大(图 395-2)。有些地区如苏丹,淋巴结常肿大;有些地区(如拉美)则罕有之。慢性感染时消瘦可极显著。印度患者因色素沉着而有"kala-azar"之名,印地语即指发黑和发热("黑热病")。黄疸亦偶见。晚期病人可有鼻出血、牙龈出血和肢体淤点,并可因低蛋白血症而致浮肿和腹水。

实验室检查常见贫血、血小板减少、中性粒细胞减少和高丙种球蛋白血症等改变。如未合并出血,贫血一般都是正常色素和正常细胞性;白细胞计数可能低至 $1000/mm^3$,嗜酸性粒细胞减少。血小板减少并可伴有出血症候。骨髓标本中可见噬红细胞现象(hemophagocytosis)。血沉加速,C 反应蛋白增高。丙种球蛋白显著增高,有时可达 9~10 g/dL。这是多克隆性 B 细胞活化所致。多数病人循环中都有免疫复合物、自体抗体和类风湿因子检出。还可能发生肾小球肾炎,但肾衰竭罕见。有些病人肝酶及胆红素增高。高甘油三酯血症(hypertriglyceridemia)和高纤维蛋白血症(hyperfibrogenemia)亦有报道。

内脏利什曼病如未治疗,病情一般都为进行性每

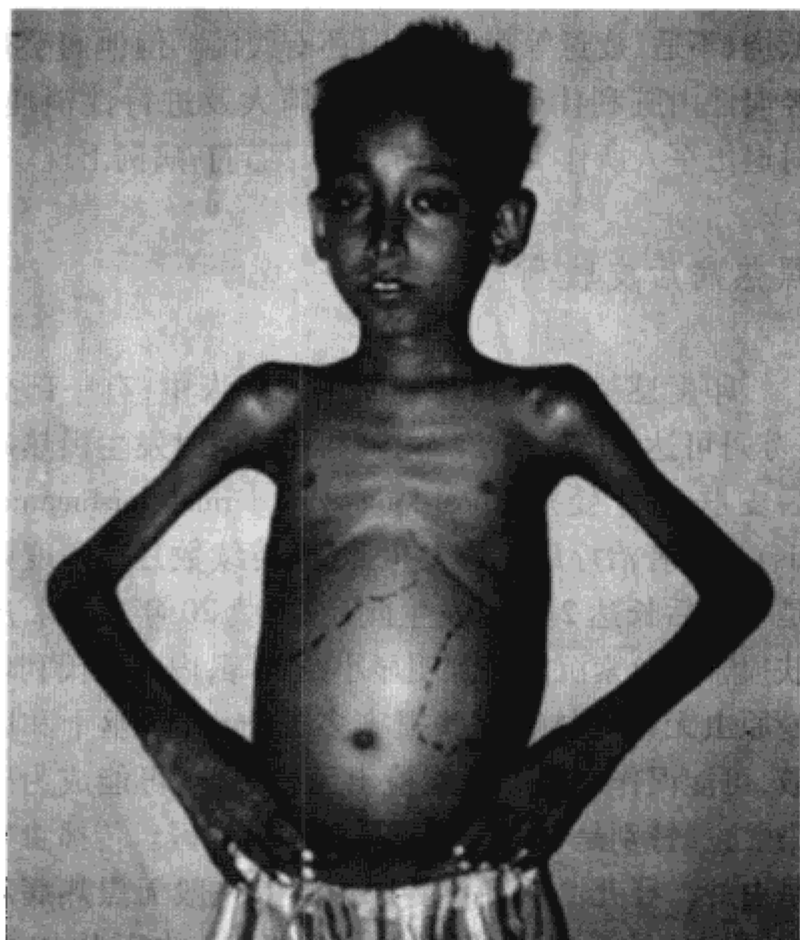


图 395-2　印度黑热病儿童。注意胸部与肩带消瘦,肝脾大情况。

况愈下,可致严重恶液质。晚期病例中性粒细胞缺乏,对利什曼抗原无反应最终对其他抗原皆无反应。故细菌性肺炎、麻疹、痢疾、结核、坏疽性口炎及其他继发和院内感染等皆常见,并常以此致死。在发展中国家,虽经适当抗利什曼化疗,死亡率亦近 5%~10%。

HIV 感染者的内脏利什曼病

内脏利什曼病可能是 AIDS 病人的机遇性感染,一般见于 $CD4^+$ 细胞 $< 100/mm^3$ 的病人。现在还不能肯定这是原有无症状感染的再燃(recrudescence)还是新获感染。多数病例表现典型,有发热及肝脾大等症候,也可能无脏器肿大,或表现不典型,而以肺、胸膜、口腔黏膜、食管、胃、小肠或皮肤受累症候出现。再生障碍性贫血(aplastic anemia)亦有数例。无症状利什曼感染在 HIV 感染者中也有报道。但自高活性抗反转录病毒疗法推出以来,南欧 AIDS 病人中内脏利什曼病发生率已在减少。

亲内脏利什曼病

参加"沙漠风暴行动计划"的美国军人中所见热

带利什曼原虫相关性“亲内脏性”综合征,包括慢性低烧、不适、疲惫等症候,有时还有腹泻。但他们没有经典性内脏利什曼病时的高度脾大及进行性消瘦。对退伍军人所作10年随访,也未见到新病例出现。

黑热病后皮肤利什曼病

印度感染杜氏利什曼原虫的病人中,有一部分(苏丹可达50%)在治疗内脏利什曼病时发生黑热病后皮肤利什曼病(post-kala-azar dermal leishmaniasis)。患者治疗后很快发生此症,持续数月。印度则是在治后长达2年时发生此症,持续20年之久。皮肤损害从色素沉着斑到明显小结不等,内含杜氏利什曼原虫无鞭毛体。皮肤损害多见于面部、躯干和四肢,可能误作麻风。但能检出无鞭毛体,可能成为感染贮主,特别是在人类充当感染宿主地区。传播虫媒是白蛉。婴儿恰氏利什曼原虫感染一般无黑热病后皮肤利什曼病症候,但同时伴有AIDS的病人中,治疗后有发生此症的报道。

诊断

在疫区根据典型临床表现,一般不难作出内脏利什曼病的疑似诊断。但移民或旅游者回到非流行区国家,诊断可能迟延或失误,特别是同时伴有HIV感染又无脾大时;确诊须由组织中找到利什曼无鞭毛体,或培养有前鞭毛体生长。96%~98%病例可由脾穿刺作出诊断。有经验医师操作下,较为安全,但可能发生明显出血,特别是凝血功能失常时。骨髓穿刺送检和培养也较安全,但敏感性较低。肝和淋巴结如已肿大,亦可穿刺;血液棕黄层(buffy coat)培养亦可。血液、骨髓及其他标本的PCR法检测收效亦佳,但尚非普遍可行。同时伴有HIV感染者,往往是在支气管肺泡灌洗液、胸水以及口咽、喉、胃、肠等处损害活检时,意外发现无鞭毛体。

免疫活性正常的内脏利什曼病患者,抗利什曼抗体效价甚高,利用重组驱动蛋白相关抗原(recombinant kinesin-related antigens)即rK39以酶标法(ELISA)检查该抗体,敏感性和特异性皆高。其他抗原ELISA,以及间接免疫荧光法,直接凝集法等,亦可选用。敏感性和特异性不一,视所用抗原和检测方法而定。同时伴有AIDS的病人,抗利什曼抗原效价可能很低或不能检出。内脏利什曼病时,利什曼素皮试即Montenegro试验阴性,但化疗成功和感染自行消失时,皮试结果多为阳性。利什曼原虫素皮试在美国尚未获准应用。

治疗

五价锑剂葡萄糖酸锑钠(stibogluconate sodium;Pentostam)和锑酸葡胺(meglumine antimoniate;Glucantime)一直是治疗内脏利什曼病的主药,很多国家仍在应用,但在印度,锑剂耐药性已很常见,而利什曼病在人间的传播,也有助于耐药性的蔓延,其他地区也在出现,还与很多不良反应有关。近来报告短程脂质体两性霉素B治疗有效,且一般耐受良好。这是美国唯一获准用于内脏利什曼病的药物。脂质体两性霉素B(liposomal amphotericin B)剂量,有免疫活力的病人是每日3 mg/kg(第1~5,14,21日)。免疫缺陷病人可用更大剂量,疗程也可更长。脂质体两性霉素B理论上很有诱人之处,因为它作用的巨噬细胞,正是利什曼原虫感染处。与脂类相关的其他类型两性霉素B虽尚未充分研究,但看来也是有效的。只是这些药物费用都高,使其在发展中国家的应用受到限制。两性霉素B脱氧胆酸也有效,但毒性较大。

拉丁美洲和其他一些地区,利什曼原虫对五价锑剂仍然敏感,葡萄糖酸锑钠和锑酸葡胺仍可应用。二者疗效和毒性都相似,按五价锑含量用药。五价锑剂治疗时推荐疗法是每日20 mg/kg,共28日。因可能复发,治疗后病人须严密监护至少6月。复发病人仍常用五价锑剂复治,但疗程须更长。五价锑剂作用机制现仍未详,似与体内产生的干扰素-γ有关。同时伴有HIV感染的病人,治疗常致失败,原因可能在此。副作用常见,老人更为严重,包括胰腺炎,关节痛,肌痛,恶心呕吐,头痛,肝酶改变,白细胞减少,皮疹,心脏毒性等。ST-T波改变常见。剂量超过推荐量的病人,有发生猝死的报道。

还可选用常规两性霉素B脱氧胆酸(0.5~1 mg/kg每日静注共20日)或喷他脒(pentamidine),但有重要副作用(第393章)。两性霉素B脱氧胆酸的副作用如肾功能障碍,电解质紊乱,发热,体重减轻,体质性症状等。喷他脒则可致低血压,胰腺β细胞损害,低血糖(以后继以高血糖),肾中毒,骨髓抑制等。印度已有对喷他脒耐药的报告。近来印度的报道还提示:锑剂耐药性高发地区,磷酸胆碱同类物

米替福新(miltefosine)(十六烷磷酸胆碱,hexadecylphosphocholine)治疗内脏利什曼病极为有效;能否作为首选疗法,也在研究中。

遗憾的是,同时伴有 AIDS 的病人,最初化疗收效后,常又复发。应考虑二次抑制疗法,但药物和疗程如何处置为好,尚待澄清。内脏利什曼病并有 AIDS 的病人,应接受高活性抗反转录病毒治疗。

皮肤和黏膜利什曼病

流行病学特征(表395-1)

利什曼原虫能引起多种皮肤病。最常见的是慢性局限性溃疡性损害(图395-3A)。美洲皮肤利什曼病是墨西哥利什曼原虫(*L. mexicana*)、亚马逊利什曼原虫(*L. amazonensis*)、巴西利什曼原虫(*L. braziliensis*)、巴拿马利什曼原虫(*L. panamensis*)、圭亚那利什曼原虫(*L. guyanesis*)、秘鲁利什曼原虫(*L. peruviana*)、拉氏利什曼原虫(*L. lainsoni*)以及其他几种利什曼原虫(如恰氏利什曼原虫亲皮株)引起的。除秘鲁和恰氏利什曼原虫的贮主是狗类外,其他贮主都是森林中啮齿动物。虫媒是栖息于地面或树枝的白蛉。人类如居住在森林疫区,或来此工作、娱乐或从事军事活动,即可受染。伯利兹[①]及其他拉美地区,每年都有一些到过农村的游客发生皮肤利什曼病。墨西哥利什曼原虫见于得克萨斯到阿根廷地域内的局部疫区;巴西利什曼原虫可见于整个拉美,受染者中,少数发生黏膜病变。亲皮恰氏利什曼原虫中美已有报道。

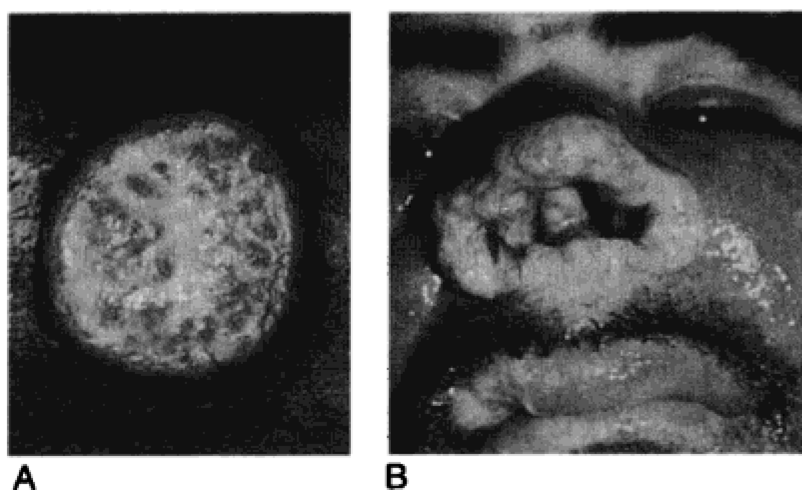


图395-3 A,巴西利什曼原虫所致皮肤利什曼病。B,巴西病人的黏膜利什曼病(病原即巴西利什曼原虫)。注意破坏性损害涉及鼻、鼻中隔和唇。(A,由 Jeronimo SM, Pearson RD. The *Leishmania*: Protozoans adapted for extracellular and intracellular survival. Subcell Biochem, 1992, 18:1;B,由 Pearson RD, Wheeler DA, Harrison LH, et al. The immunobiology of leishmaniasis. Rev Infect Dis, 1983, 5:907.)

拉美以外地区的皮肤利什曼病,大多是3种利什曼原虫引起的。硕大利什曼原虫(*L. major*)是中东、中亚和北非农村疫区居民、旅游者和军人的重要病原体。主要贮主是啮齿动物。热带利什曼原虫通常见于中东、地中海沿岸、印度、巴基斯坦和中亚等地农村。贮主是狗和人类。埃塞俄比亚利什曼原虫流行于埃塞俄比亚、肯尼亚和非洲西南部,贮主是蹄兔(hyrax)。杜氏及婴儿利什曼原虫有时也能从皮肤损害中分离到。

病理生理

皮肤损害发生在前鞭毛体被白蛉注入的部位。感染早期主要组织学表现即巨噬细胞被无鞭毛体感染。经过一定时间,出现肉芽肿性反应,淋巴细胞增多,原虫数减少,皮肤坏死形成溃疡。典型皮肤利什曼病患者的末梢血中单核细胞,体外试验可在利什曼抗原作用下增生并产生干扰素-γ,体内则可出现迟发性超敏反应。而在损害中,免疫反应的保护性和抑制性成分似僵持不下(stalemate),终以 Th1 细胞取得优势,损害愈合,留一萎缩性瘢痕。

皮肤利什曼病有几种类型。一种极端情况是弥漫性皮肤利什曼病,相对少见,因处于免疫反应缺失状态(anergic condition),出现播散性结节性皮肤损害,内含大量无鞭毛体感染的巨噬细胞。这些损害不溃烂,不会发生保护性 Th1 反应,临床症候可以无限期持续下去。另一极端是黏膜利什曼病时的慢性破坏性肉芽肿性损害。无鞭毛体一般为数甚少。虽有激烈 Th1 样反应,但损害仍持续存在。

临床表现

皮肤利什曼病

皮肤利什曼病损害单个、多发不一,为相对异质性,因感染原虫种属和宿主免疫反应的差异而不尽相同。一般发生在皮肤裸露区。典型损害开始为一红色丘疹,发生在白蛉接种前鞭毛处,缓慢增大为一结

---

①Belize,即旧称英属洪都拉斯(British Honduras)。
——译者

节，终至破溃。“湿”损害上覆渗液，边缘隆起（图395-3）。表层常继发细菌或真菌感染。其他为“干”损害，中心结痂。原发感染处周边可有卫星损害。湿损害常与巴西硕大利什曼原虫有关，干损害则为墨西哥及热带利什曼原虫。但损害的形态学表现差异很大，并有相当程度重合。有时损害为结节性，提示肿瘤。巴西、圭亚那及其他种属利什曼原虫所致皮肤利什曼病因波及淋巴管而类似孢子丝菌病（sporotrichosis）。皮肤损害持续数月，有时甚至长达数年，始见自行愈合，留下低平的色素脱失性萎缩瘢痕。

近顷巴西研究表明：巴西利什曼原虫在原发性皮肤损害出现前，可先有局部淋巴结病、发热及其他体质性症状，这些症候消失后，才出现皮肤溃疡。有些病例还有脾大。估计在感染早期利什曼原虫可能播散到远处黏膜。

弥漫性皮肤利什曼病

弥漫性皮肤利什曼病为罕见的反应缺失型病变。始于局限性丘疹，但不溃烂，无鞭毛体在皮内播散，形成卫星损害（图395-4），最终在面部和四肢出现多发性皮肤结节。发展缓慢，可能延续数十年。非洲最常引起此症的病原是埃塞俄比亚利什曼原虫，拉美则是亚马逊利什曼原虫。

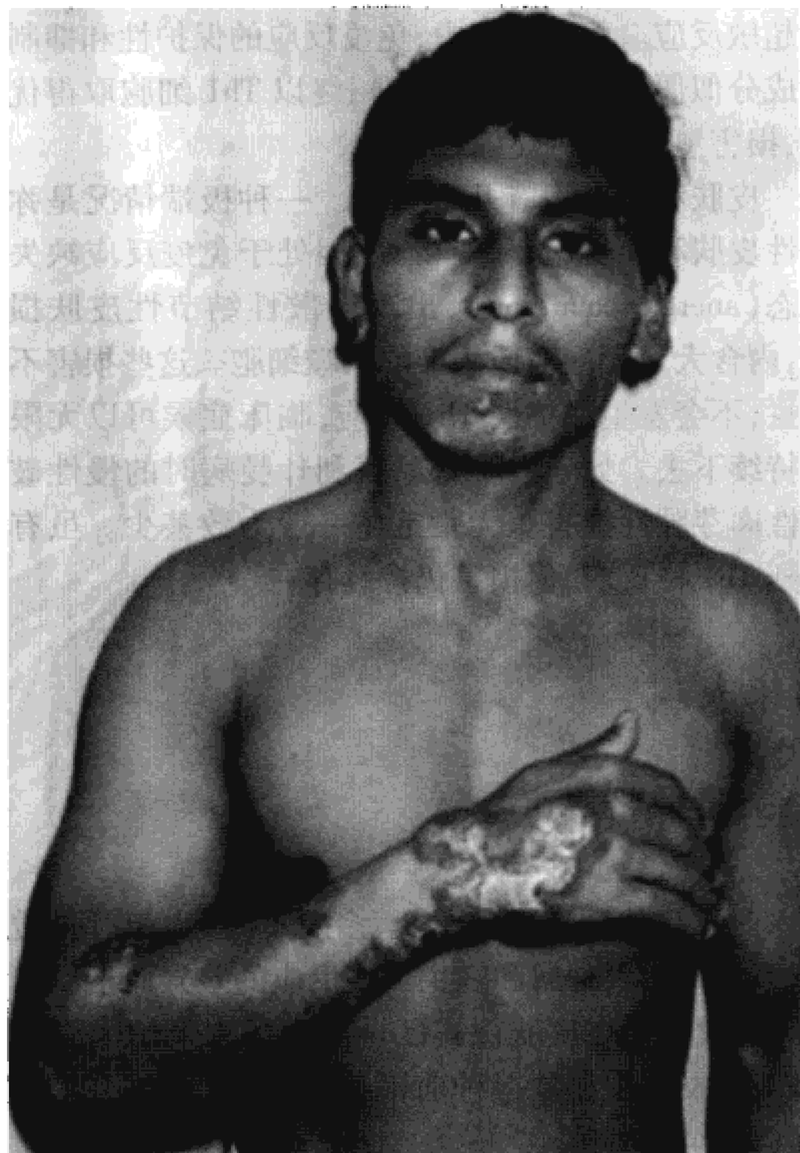


图395-4 病程5年的弥漫性皮肤利什曼病。注意下颌、耳轮、右臂和手的非溃疡性损害。

复发性利什曼病

复发性利什曼病（leishmania recidiva）主要见于中东热带利什曼原虫感染，为一慢性综合征，面部或肢体裸露区皮肤损害缓慢增大，中心部分常已愈合，持续多年。活检为慢性炎症性改变，无鞭毛体甚少。

美洲黏膜利什曼病（艾斯普地病）

拉丁美洲巴西利什曼原虫感染病人中，少数在原发皮肤损害愈合数月至数年后，鼻、口腔或咽喉出现黏膜损害（图395-3B）。一般以鼻炎和鼻塞开始，继以黏膜溃疡，损害特征为慢性肉芽肿性反应。黏膜破坏，最终波及鼻中隔及腭部软骨。美洲黏膜利什曼病（葡语“艾斯普地病”）（espundia）的鉴别诊断包括类球孢子菌病（巴西芽生菌病）（paracoccidioidomycosis）、组织胞浆菌病（histoplasmosis）、三期梅毒、三期雅司、结节病、Wegener肉芽肿病、血管中心性T细胞性淋巴瘤（angiocentric T-cell lymphoma）、鼻硬肿（rhinoscleroma）和癌等。内脏利什曼病患者偶亦有黏膜受累，特别是同时尚有AIDS时。黑热病后皮肤利什曼病、接触传染性蔓延的单纯性皮肤利什曼病时也可有黏膜受累。

诊断

曾到过疫区的人，如有慢性局限性皮肤损害，都应想到皮肤利什曼病的可能。确诊须由组织中发现无鞭毛体，或培养有前鞭毛体生长。活检和穿刺抽吸，应在周密清洁后，由损害边缘处取材。接触制片须以Wright-Giemsa染色。其余组织分切用于培养和组织病理学检查。种特异性PCR诊断法（species-specific PCR-based diagnostic assays）现正开发中。有些黏膜利什曼病患者，血清中有抗利什曼抗体检出，但抗体效价一般不高，还能发生交叉反应。单纯性皮肤利什曼病，复发性利什曼病和黏膜利什曼病时，利什曼素皮试阳性（美国尚无此素皮试），但弥漫性皮肤利什曼病时皮试无反应。

巴西利什曼原虫所致黏膜损害,原虫数量常甚稀少。但根据利什曼素皮试阳性,有抗利什曼抗体检出、疫区接触史以及皮肤损害的愈合征象,也可做出疑似诊断。

治疗

大型皮肤损害或位于有碍观瞻部位,以及由巴西利什曼原虫或其他伴有黏膜病变的利什曼原虫所致损害,应予治疗。不引起黏膜病的利什曼原虫所致小型不明显或在愈合中的损害,可作观察性随访。五价锑剂葡萄糖酸锑钠和锑酸葡胺在很多情况下治疗皮肤利什曼病皆有效验,但也如前所述,毒性反应和治疗失败的事,亦时有发生。埃塞俄比亚利什曼原虫感染时即常如此。建议足量治疗为20 mg/kg共20日,剂量较小时,可能更易发生锑剂耐药性。皮肤损害即在锑剂治疗期间缓慢愈合。

还有一些其他药物和治疗,包括死前鞭毛体和卡介苗(BCG)的免疫疗法和损害的局部疗法等,也已作过研究,证明都有一些疗效。有些地区把五价锑剂直接注入皮肤损害。近来一项研究指出:损害内注射人类粒细胞、巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF),配合五价锑系统治疗,可使治愈率提高。局部用药如硫酸巴龙霉素(paromomycin sulfate)、甲苄索氯铵(methylbenzethonium chloride)和白凡士林(white parafffin)等,治疗中东硕大利什曼原虫所致皮肤损害已获成功,对拉美皮肤损害则收效有限。伊曲康唑(itraconazole)/酮康唑(ketoconazole)治疗某些墨西哥利什曼原虫感染病人有效,但用于巴西利什曼原虫感染时则常无效验。

黏膜利什曼病和弥漫性皮肤利什曼病的治疗比较棘手。五价锑剂治疗,失败和复发都很常见,常需给予更长疗程。五价锑剂治疗外,加用己酮可可碱(pentoxifylline)以减少TNF-α的产生,可使顽固性黏膜利什曼病的疗效提高,已有报道。两性霉素B和喷他脒不失为有效而具毒性的备选药物。脂质封包的两性霉素B对这类病例收效如何,尚待评估。重组干扰素-γ配合五价锑治疗,在数量有限的弥漫性皮肤利什曼病患者中,已获成功。黏膜利什曼病患者如需整容手术,应推迟到化疗后6~12个月进行,因为复发会使整容效果不良。

预防

传播利什曼原虫,须有合适白蛉虫媒和贮主。在以宅周白蛉为虫媒传播的地区,喷洒残效杀虫剂能使发病数减少,但由于昆虫耐药性的发生和环保方面的考虑,现已很少采用。个人防护方面,如皮肤外用含N,N-二乙基甲苯酰胺(避蚊胺)(DEET)的昆虫驱避剂,衣服以扑灭司林(permethrin)浸渗,减少白蛉叮咬和传播。夜间可用细网蚊帐防护。遗憾的是这些措施在疫区居民中往往难以做到。以家犬为贮主的南美地区,有过一次大规模控制行动,但收效尚有争议。人类临床观察和实验动物模型研究提示免疫预防应该是可能的。前鞭毛体死疫苗收效不一。近来的研究是侧重在DNA、重组和减毒活疫苗的开发上,但目前尚无一种可用于人类。

推荐阅读

Davis CR, Kaye P, Croft SL, et al. Leishmaniasis: New approaches to disease control. BMJ, 2003, 326: 377-382.

有关利什曼病控制新途径的综述,强调简易快捷的诊断方法和实用有效疗法可能很快就可推出。

Murray HW. Clinical and experimental advances in treatment of visceral leishmaniasis. Antimicrob Agents Chemother, 2001, 45: 2185-2197.

复习内脏利什曼病治疗的进展,包括五价锑耐药性的出现,脂质体和脂类相关两性霉素B的推出,以及近来在米替福新及其他治疗药上取得的进展等内容。

Zijlstra EE, el-Hassan AM. Leishmaniasis in Sudan: Viceral leishmaniasis. Trans R. Soc Trop Med Hyg, 2001, 95(Suppl 1): 27-58.

自1988年以来,苏丹内脏利什曼病患者据说已逾10万人,本文对流行病学及临床表现论述甚详。

(王贤才,郭景甫 译;曾汉英,张礼清,方嘉庆 校)

第 396 章

弓形虫病

Oliver Liesenfeld

鼠弓形虫（*Toxoplasma gondii*）是一种原虫，广泛存在于自然界，能感染世界各地多种哺乳动物和鸟类。人类的**急性获得性感染**常无症状。但弓形虫病（toxoplasmosis）亦可发生临床和病理征象，特别是免疫缺陷者、先天性感染的胎儿和儿童以及在急性获得性感染期间发生脉络膜视网膜炎（choreoretinitis）的病人。感染可分为急性（新近获得）和慢性（隐性）。有关先天性弓形虫病请参考 Remington 和 Klein 2000 年新著。

生活史

弓形虫有 3 种形式：速殖子（tachyzoites）（无性侵袭形式）、组织包囊（含缓殖子〈bradyzoites〉）（慢性感染期间持续存在于宿主组织中）和含子孢子（sporozoites）的卵囊（oocyst）（在猫科动物肠中有性周期产生的）。所有偶然宿主和猫类都有肠外无性生活期。组织包囊或卵囊被吃进后，即有缓殖子或子孢子分别释入肠腔，由此侵入周围细胞，成为速殖子，经血流向全身播散。**速殖子**为半月形，约 3 μm × 7 μm，需在细胞内生存，能感染所有哺乳类细胞。在细胞内不断繁殖，最终破坏宿主细胞，释出速殖子，再感染其他细胞。急性感染期和慢性感染再活化期间，组织中有速殖子发现。冷冻和解冻、干燥及胃酸，都能杀死速殖子。发生免疫反应，即可使速殖子消失，形成组织包囊。

组织包囊直径 10 ~ 200 μm，含缓殖子可达数千，可见于所有脏器，但以中枢神经系统（CNS）和心肌、横纹肌、平滑肌等处最易发现。在人体似能持续终生。与速殖子不同，缓殖子从组织包囊释出后，对胃肠道的消化过程较有抗拒性。肠上皮的有性周期，在猫肠中形成卵囊。含子孢子的**卵囊**，直径 10 ~ 12 μm，猫受染后 3 ~ 34 日，便中即有卵囊排出，持续 7 ~ 20 日，此后即很少复发。卵囊只有排出后并形成孢子（芽孢）（sporulation）后，才有传染性；此过程所需时间视外界情况而定，一般 2 ~ 5 日。在外界能保持传染性 1 年以上。因此传播主要是由于吃了含鼠弓形虫包囊的生肉或半生肉，或意外吃了被卵囊污染的食品或水。

鉴别毒力和无毒力鼠弓形虫株，可做实验小鼠毒力测定、同工酶型分析（isoenzyme pattern analysis）和限制性片段长度多态性（restriction-fragment length polymorphisms）等检查。鼠弓形虫株可分为 3 个克隆系（Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ）。由获得性免疫缺陷综合征（AIDS）病人分离到的多为Ⅲ型，先天性病变时常为Ⅰ型。

流行病学

在美国，鼠弓形虫抗体检出率男女无明显差异。根据地理位置和调查群体的不同，成人有血清学感染证据的自 3% ~ 67% 不等，而在世界其他地区，包括热带国家和西欧的一些地区，成人血清阳性率可达 75%。人类传播是由于吃进组织包囊或卵囊，经胎盘传播，输入血制品，实体脏器移植（血清阳性供体的心、肝、肾植入血清阴性受体）等，还有实验室意外事件。因吃半熟肉品或接触卵囊（如污水中）已有弓形虫病流行发生。市场零售的猪肉和羊肉，可能含有组织包囊（但牛肉中罕有此物），仍有传染性，须冷冻至 -20℃ 或充分加热至 66℃，才能杀死。在工业化国家中，市场零售肉类中含组织包囊的已降至 5% 以下。美国因吃含组织包囊的半熟或生肉品以及被卵囊污染的蔬菜或其他食品所致传染，是否比因接触猫粪而受染的情况更为常见，现仍未详。

美国先天性弓形虫病发生率，估计每 1000 ~ 8000 名活婴分娩中约有 1 例。免疫活力正常孕妇新

获鼠弓形虫感染，免疫功能缺陷孕妇原有慢性感染再活化，皆可经胎盘发生先天性感染。胎儿受染频率，可能与母亲寄生虫血症程度、胎盘成熟度和母亲对鼠弓形体免疫反应效能等有关。现知先天性传播差异很大，与母亲在妊娠期间感染获得时间有关(表396-1)。约85%先天性感染的婴儿出生时表现正常。但如不治疗，他们中间多达85%以后会有该病症候发生，大多为脉络膜视网膜炎(chorioretinitis)及发育迟延。母亲在受孕前后和初孕2周内获致感染，一般不会发生传播。妊前数周至数月获致的感染，偶有引起胎儿感染的报道。胎儿受染时间愈早，后果愈严重。美国艾滋病(AIDS)患者(以及Hodgkin病患者和骨髓移植受体)的弓形虫性脑炎(TE)，几皆为慢性感染再活化所致。因此此病发生率与特定群体中鼠弓形虫抗体检出率(隐性感染)和有关病人中人类免疫缺陷病毒(HIV)感染期(一般为CD4细胞数<200/μL)为正相关性。美国HIV感染者中，鼠弓形虫血清阳性率自10%~45%不等。鼠弓形虫血清阳性的HIV感染者，如未接受适当抗寄生虫预防或高效抗反转录病毒疗法(HAART)，约20%~47%终将发生弓形虫脑炎。

发病机制

经口食入受染后，速殖子从胃肠道几乎可向任何细胞或组织播散，并在该处繁殖，感染周邻细胞，形成由炎症反应包围的坏死灶区。免疫缺陷者急性感染能在多处脏器引起严重损害。细胞免疫和体液免疫在鼠弓形虫防御中，都有重要作用。控制急性感染、终止因弓形虫繁殖所致持续性组织破坏的免疫机制，包括细胞因子系统的活化，特别是T辅助性1(Th1)型反应。鼠弓形虫感染激起免疫球蛋白IgG、IgM、IgA和IgE抗体生成，作用于鼠弓形虫多种蛋白。单核细胞/巨噬细胞系统吞噬弓形虫后的活化，导致弓形虫的死亡。加之αβ T细胞活化，致敏$CD4^+$和$CD8^+$T细胞对鼠弓形虫感染细胞的胞毒作用，细胞因子的上调(如γ干扰素〈IFN-γ〉、肿瘤坏死因子α〈TNF-α〉)和下调(如白介素-10〈IL-10〉、转化生长因子〈TGF〉)作用，都能影响此反应，而在此免疫反应中起关键作用的则是IFN-γ。尽管免疫反应正常，多处脏器中仍有组织包囊形成。正常宿主虽亦发生包囊破裂或缓殖子由包囊"逸出"，但不致引起病变，而免疫障碍宿主则可能发生致死性病变。免疫功能健全的儿童和成人，先天性鼠弓形虫感染亦可发生局限性再活化，临床一般即表现为复发性视网膜脉络膜炎。

表396-1

先天性鼠弓形虫感染发生率与母亲受染时的妊龄关系

妊娠周数*	受染胎儿数/胎儿总数(%)
0~2	0/100(0)
3~6	6/384(1.6)
7~10	9/503(1.8)
11~14	37/511(7.2)
15~18	49/392(13)
19~22	44/237(19)
23~26	30/116(26)
27~30	7/32(22)
31~34	4/6(67)
不详	8/351
总计	195/2632(7.4)

*以螺旋霉素治疗的病例。

由 Hohlfeld P, Daffos F, Costa J-M, et al. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with a polymerase-chain-reaction test on amuiotic fluid. N Engl J Med, 1994, 331: 695-699.

在本病的鼠模型中，已有感染的遗传易感性报道。近来从艾滋病患者中，已有对弓形虫脑炎(TE)易感性遗传调节的初步证据发现，人类白细胞抗原DQ3(HLA-DQ3)似为易感性的遗传标志，而HLA-DQ1则为防止TE发生的遗传标志物。

病理

病理改变不一，视患者免疫状态而定。正常人组织学检查很少有组织包囊发现，如有，周围亦无炎症反应。但免疫活力正常者的弓形虫性视网膜脉络膜炎例外，视网膜和脉络膜中，可能有速殖子、坏死和单核细胞浸润。

免疫活力正常者弓形虫性淋巴结炎的组织病理学改变，包括明显并常有诊断意义的三联病征，即反应性滤泡增生，上皮样组织细胞不规则聚集(侵占生发中心并使其边缘模糊不清)，以及淋巴窦内单核样细胞的局灶性充斥。这些改变反映对感染的免疫反应，而非由于病原微生物的存在(弓形虫实罕能见到)。

免疫功能缺陷病人的弓形虫病，组织中除有包囊外，还有细胞内速殖子增生灶区，由此导致细胞死亡、组织坏死和炎症。多处组织都有炎症反应，包括淋巴细胞、浆细胞、单核吞噬细胞等成分，中性粒细胞为数甚少。最常见于脑、肺、心脏和胃肠道，但肝、脾、胰、

肾、生精小管、前列腺、肾上腺、骨和横纹肌等处亦可见到。这些病人临床最常受累部位是中枢神经系统(CNS),可有急性局灶性或弥漫性脑膜脑炎及坏死、小胶质细胞结节和血管周围单核细胞性炎症反应等改变。以上损害常为多发性,分布广泛。坏死区周围,常有速殖子和组织包囊见到。TE 好发部位是大脑半球皮质下区、基底神经节、小脑和脑干。有些病人的 TE 为弥漫型,小胶质细胞结节广泛存在,但无脓肿形成,累及大脑、小脑和脑干灰质。肺受累在艾滋病人中发生率仅次于 TE,表现为间质性或坏死性肺炎,有时伴有实变。

临床表现

免疫活力正常者的急性弓形虫感染

免疫活性正常宿主,鼠弓形虫感染有症状的只约10%。这些病人的弓形虫病,最常见的表现是淋巴结病。任何淋巴结组织皆可受累,并波及所有淋巴结,但以颈淋巴结受累最为常见。受累淋巴结一般为分立性,无压痛,不化脓,亦无其他症状。有些病人可能有发热、关节痛、肌痛、疲惫、头痛、视力障碍(由于脉络膜视网膜炎)、咽痛、斑丘疹性皮疹、荨麻疹、肝脾大、少量(<10%)非典型淋巴细胞等症候,心肌炎亦偶见。腹膜后及肠系膜淋巴结受累,可能伴有腹痛。弓形虫性淋巴结病为自限性疾病,但淋巴结肿大和疲惫可能持续数月或再发。但外源性复感所致临床病变则尚无报告。

免疫活力正常宿主的眼弓形虫病

美国较大儿童和成人中视网膜脉络膜炎(retinochoroiditis),约35%是鼠弓形虫感染所致。新获感染而发生眼症的不常见,但诊断也在增多。鼠弓形虫视网膜脉络膜炎一般是作为先天性感染的晚期症候出现的,但他们通常要到青春期或成年后,才有症状。40岁后即很少再活化,成人如诊断弓形虫性视网膜脉络膜炎,应由血清学检查以确定是否为新近获得的感染。患者可有视力模糊、盲点、疼痛、畏光、流泪等症状。黄斑受累可能影响中心视力。系统症状一般不伴有眼的受累。眼底检查可见多发性黄白色棉絮样斑,边缘不清晰,以小量聚集形式,位于后极。先天获得的视网膜脉络膜炎时,散在性损害常与新鲜损害并存。作为先天性感染的视网膜脉络膜炎,常为双侧性,而新近获得的视网膜脉络膜炎则多为单侧性。视网膜脉络膜炎可能是全葡萄膜炎(panuveitis)的一部分,孤立性前葡萄膜炎未发现与鼠弓形虫有关。

损害可能自愈,出现萎缩性灰白色斑块性损害,边缘清晰,外围是脉络膜的黑色素。不同发展期的损害,可以同时发生。亦可多次复发引起青光眼而致失明。

免疫缺陷宿主的弓形虫病

免疫缺陷宿主的弓形虫病大多是隐性感染的再活化。很多影响免疫系统的情况,都与弓形虫病有关,发生率最高的是艾滋病、Hodgkin 病和其他淋巴瘤以及因恶性损害、胶原血管病或为防止器官移植排异反应而应用大剂量皮质类固醇及其他免疫抑制剂的病人。在这种情况下,弓形虫病也可能来自外源性感染,特别是血清阴性者接受血清阳性供体提供的器官移植时。免疫缺陷宿主的弓形虫病如不治疗,常迅速发展以致死亡。

临床最常见症状是中枢神经系统(CNS)、肺、眼和心脏受累时的有关症候。HIV 感染及弓形虫血清学阳性患者,如未给予适当抗寄生虫预防或高效抗反转录病毒治疗(HAART),约30%~50%将发生 TE。这曾是最常见的临床症候,连同淋巴瘤一起,也是艾滋病者颅内质块性损害的最常见病因(第414章);但 TE 的相对发生率可能已在减低。由于 CNS 多处受累,临床表现差异甚大,包括意识状态改变、惊厥发作、运动无力、脑神经失常、感觉异常、小脑病征、脑膜刺激征、运动障碍、神经精神性症候等;TE 的特征是亚急性起病,出现局灶性神经症候,并常伴有非局灶性症候如头痛、意识状态改变和发热等。最常见的局灶性神经病征是运动无力,但也可能是脑神经异常、认知障碍、语言障碍、视力缺陷、感觉紊乱、小脑病征、局灶性发作、运动障碍等。还可有脑膜症候。脑脊液(CSF)检查单核细胞稍见增多,蛋白增高,糖量正常。放射线征虽无特异性改变,但艾滋病患者如有多发性局灶性损害,即高度提示 TE,如为单个损害,则淋巴瘤的可能性比 TE 大。CT 扫描常为多发性双侧脑损害,多位于皮质延髓交接处和基底神经节。损害一般为低密度性,静注对比剂后,出现环状强化。但 CT 扫描对损害数目的估计常失之偏低,磁共振成像(MRI)发现两个以上损害时,CT 可能只见到单个损

害。因此,由于MRI检查TE损害更为敏感,故如疑为TE,当以MRI为首选放射线检查,特别是CT扫描只有单个损害的病例。TE的鉴别诊断包括CNS淋巴瘤、进行性多灶性脑白质病(progressive multifocal leukoencephalopathy)以及其他病原体(如病毒、真菌、细菌)感染。

弓形虫肺炎可在无肺外病变时发生,即使治疗,死亡率亦高(约35%)。临床及放射线征皆无特异性,可能类似卡氏肺囊虫肺炎(*Pneumocystis carinii* pneumonia)。患者诉发热、气促及干咳,胸片常为双侧间质性浸润。艾滋病患者的播散性弓形虫病,可以有败血性休克(septic shock)及成人呼吸窘迫综合征(ARDS)出现。眼弓形虫病在艾滋病患者中虽不多见,但在这些病人中,则为视网膜感染居第二位的最常见病因(第418章)。艾滋病患者的弓形体脉络膜视网膜炎,表现为黄白色网膜炎区,边缘蓬松如绒毛状。注意须与巨细胞病毒、梅毒、单纯疱疹、带状疱疹、卡氏肺囊虫、淋巴瘤和真菌等所致眼病鉴别。与巨细胞病毒(CMV)视网膜炎比较,弓形虫性脉络膜视网膜炎一般发生在后极,更具绒毛性和水肿性,边缘不清晰,亦非出血性。心脏受累亦可发生临床症候,但不常见。非艾滋病性免疫缺陷病人,有发生充血性心力衰竭、心律失常和心包炎的记载。弓形虫性心肌炎可能与心脏移植排异反应相似。

诊断

诊断弓形虫病,可作病原体分离、聚合酶链反应(PCR)或以组织学或细胞学方法从组织或体液中检出速殖子。对免疫缺陷宿主,常用诊断方法是直接检查病原体,但对免疫活力正常宿主,最常用的诊断方法是血清学检查,如诊断鼠弓形虫感染和弓形虫病,最常用的是以血清学方法检测弓形虫免疫球蛋白G(IgG)和IgM抗体。但很多检测鼠弓形虫IgM抗体的市售血清器材,质量欠佳,假阳性和假阴性结果之高,令人难以接受。这里只讨论最常用的一些检验项目。IgG抗体可用Sabin-Feldman染料试验(被认为是"金标准")、间接荧光抗体(IFA)、凝集试验或酶联免疫吸附(ELISA)试验。通常感染后1~2周,即可以染料试验和IFA检出IgG,6~8周时达到高峰,以后逐渐减低,但低效价抗体将持续终生。凝集试验是筛检IgG抗体的敏感而价廉方法。

IgM抗体检查,常用于急性感染的诊断,早至感染后5日,即可有IgM抗体检出,数周或数月后常渐减低。但由于IgM抗体可在感染后持续1年以上时间,因此IgM抗体阳性也未必表明为近期感染。IgM抗体的最大价值是测定看来正常的人**近期是否未受感染**。免疫活力正常者血清学检查IgM抗体阴性,实际上即可排除近期获致感染的可能,除非测试时间过早,尚未作出抗体反应,或尚未达可测水平。正确分析血清学检查结果,对孕妇感染的诊断尤其重要,因为她们可能因为IgM试验阳性而选择流产。如妊娠晚期IgM检测阴性,可能反映病人近期未获感染,也可能是妊娠早期鼠弓形虫感染产生的IgM抗体,此时已经消失。弓形虫IgG抗体亲和性(即功能亲和性)测定,已证明是为IgM抗体阳性病人区分近期还是远期感染的极佳方法;初孕3月中如有高亲和性抗体存在,即可排除妊娠期间获致的感染。正确诊断和分析妊娠测试结果,常须在高级参照实验室进行系统测试和评估,以利近期和较远期感染的鉴别。近来一家参照实验室的确认性测试结果表明:商业实验室IgM抗体测试结果阳性的妇女中,只有40%为近期获得的感染,但在被告知测试结果后,有17%妇女因此而终止妊娠。在这份研究中,商业实验室检查IgM弓形虫抗体阳性的妇女,通过测试结果的交流和熟悉弓形虫血清学检查特征的专家分析,使得不必要的流产减少了50%。

血清学检查确诊急性感染,须证明血清转化(seroconversion)的存在,即由血清学阴性转化为血清学阳性。如至少相隔3周以上时间抽取的系统血清样本,以同样方法测试,显示IgG抗体效价显著增高,同时亲和力试验(avidity test)显示IgM、IgA或IgE抗体效价亦以"急性"型偕在,则可能为近期感染。

HIV感染者的血清学试验,主要用于确定有发生弓形虫病风险的人,协助医师追索这类病人CNS损害的病因。因此一切HIV阳性病人都应测试IgG抗体。CD4细胞计数<200/μL的艾滋病患者,弓形虫IgG抗体效价增高,发生TE的可能性增加。接受心脏及其他器官移植的慢性感染病人,血清学检查结果可能发生误导,因为他们在无活动性弓形虫感染临床迹象的情况下,IgG和IgM抗体效价亦可增高。确诊免疫缺陷者的弓形虫病,最终须赖组织学检查、分离病原体或由体液/组织中鉴定鼠弓形虫DNA。但艾滋病者如临床表现符合、MRI或CT扫描有多处环状增强损害,并有IgG弓形体抗体存在,亦可作出TE的

疑似诊断。HIV 感染者如 MRI 扫描为单个损害，血清学检查鼠弓形虫阴性，或特异治疗未见效验，应考虑脑活检。

分离鼠弓形虫，可以血液、CSF、支气管肺泡灌洗液（BAL）、玻璃体液、羊水或组织样本接种小鼠，或做细胞培养。小鼠接种比细胞培养敏感，但结果取得较慢。组织取样所作分离试验结果阳性，不一定是急性感染，因为阳性结果也可能来自缓殖子（包囊），即为隐性感染。

聚合酶链反应（PCR）亦已成功用于 CSF、羊水、BAL 和血液检查，诊断弓形虫病。PCR 检查 CSF 的敏感性为 11% ~77%，PCR 血液检查的成功应用，主要是对鼠弓形虫所致播散性病变。羊水 PCR 检查已成功用于妊娠 18 周时胎儿感染的诊断。由于敏感性和特异性皆高（接近 100%），测试快捷、安全，因此如有可能，应以羊水 PCR 取代通常所用各项出生前诊断技术（包括胎儿血样）。常规组织学和细胞学染色检查，未必能对组织切片中速殖子作出鉴定，应以免疫组化方法（如免疫过氧化物酶染色〈immunoperoxidase staining〉）证实其存在。组织切片上炎症或坏死区附近如有多个包囊存在，高度提示急性感染。但多数病例单由淋巴结典型组织学改变，已足以诊断弓形虫淋巴腺炎。

治疗

是否需要治疗和疗程长短，视弓形虫病临床症候和病人免疫状况而定。首选疗法可考虑乙胺嘧啶（pyramethamine）和磺胺嘧啶（sulfadiazine）的 P + S 联合治疗，二者对速殖子有协同作用。但对组织包囊型无效。成人乙胺嘧啶第 1 日负荷量为 200 mg 两次分服；以后每日 25 ~ 100 mg 口服，视病情轻重和病人免疫状态而定（见后文）。磺胺嘧啶负荷量为 75 mg/kg（可用达 4 g）口服，以后日量 100 mg/kg（可用达 6 g）两次分服。其他磺胺药对鼠弓形虫的作用较差。一般持续用至感染症候消失后 1 ~ 2 周，但严重免疫障碍病人如艾滋病者除外（见后文）。此后尚须安排周密随访。由于乙胺嘧啶为叶酸拮抗剂，故最常见副作用是剂量相关性骨髓抑制。接受乙胺嘧啶治疗的病人，每日应口服亚叶酸（甲酰四氢叶酸）（folinic acid）5 ~ 20 mg（而非叶酸〈folic acid〉），每周应作两次全血细胞和血小板计数。服用磺胺药的病人，应保持高尿量，以防结晶性肾毒作用。磺胺药的其他副作用还有发热、皮疹、白细胞减少和肝炎等。

表 396-2

艾滋病患者弓形虫脑炎的急性和维持疗法原则

	急性治疗	维持疗法*
建议方案（A 级证据）		
乙胺嘧啶	负荷量 200 mg 口服，以后 50 ~ 70 mg qd	25 ~ 50 mg qd
加		
亚叶酸（甲酰四氢叶酸）加以下药物之一	10 ~ 20 mg 口服、静注或肌注 qd（极量 50 mg qd）	10 ~ 20 mg qd
磺胺嘧啶或	1 ~ 1.5 g 口服 q6h	0.5 ~ 1.0 g qid
克林霉素	600 mg 口服或静注 q6h（极量 1200 mg 静注 q6h）	450 ~ 600 mg q6h
备选疗法†		
TMP-SMZ	5 mg（TMP 成分）/kg 口服或静注，q6h	尚无足够资料
乙胺嘧啶加	尚无足够资料	50 mg qd
亚叶酸		10 ~ 20 mg qd
乙胺嘧啶及亚叶酸加以下药物之一	同建议方案	同建议方案
克拉霉素，或	1 g 口服 q12h	1 g q12h
阿奇霉素，或	1200 ~ 1500 mg 口服 qd	1200 ~ 1500 mg qd
阿托伐醌，或	750 mg 口服 q6h	750 mg q6h
氨苯砜	100 mg 口服 qd	100 mg 每周 2 次

* 口服用药。

† 尚无足够资料提出建议方案。

仿 Liesenfeld O, Wong SY, Remington JS. Toxoplasmosis in the setting of AIDS. In Merigan TC Jr, Bartlet JG, Bolognesi D (eds). Textbook of AIDS Medicine. Baltimore: Williams & Wilkins, 1999; pp225 - 259; 并由 2001 U. S. Public Health Service Infectious Disease Society of America Guidelines for the prevention of opportunistic infections on persons infected with HIV. Nov 28, 2001. (www. hivatis. org/guidelines/other/OIs/)

免疫功能正常病人的活动性感染

弓形虫淋巴结炎无需抗微生物治疗，除非症状甚重且持续不已。输血或实验室意外获致的感染可能很重，故应治疗。弓形虫性视网膜脉络膜炎可以乙胺嘧啶与磺胺嘧啶（P + S）治疗。建议剂量乙胺嘧啶为 50 mg/d 1 剂服用。克林霉素（clindamycin）单用或与乙胺嘧啶或磺胺嘧啶合用，亦可收效。脉络膜视网膜炎如已累及黄斑、视乳头或乳头黄斑束（papilomacular

bundle),应加用系统性皮质类固醇。

孕妇的急性感染

据报道,螺旋霉素(spiramycin)(美国需用此药请与食品与药物管理局〈FDA〉联系,电话 301-827-2335)剂量 3 g/d,可使胎儿感染率减少 60%。如经出生前诊断发现胎儿感染,孕妇应予乙胺嘧啶及磺胺嘧啶,以治疗胎儿。考虑到乙胺嘧啶可能潜含的致畸性,初孕 3 月不应选用此药。如需用药,可用磺胺嘧啶,但单以本品用于这一目的,尚未作过研究。

免疫缺陷病人的弓形虫病

免疫缺陷病人如有弓形虫病或有急性弓形虫感染血清学证据,应予治疗。但无症状慢性感染无需治疗。非艾滋病的免疫缺陷病人,治疗一般持续到弓形虫病临床症候完全消失后 4~6 周。但通常是根据 TE 的疑似诊断进行治疗的。艾滋病者的弓形虫病治疗有两个阶段,即急性期治疗和维持疗法。急性治疗至少应达 3 周,病情严重及临床或神经放射学检查无明显效验者,建议治疗 6 周。P+S 和乙胺嘧啶加克林霉素(P+C)皆已用于治疗,收效相当(表 396-2)。在以上疗法治疗下,多数病例皆能收效,通常在用药后 7 日内,即可取得神经系统改善。如治疗后 10 日内尚无临床改善,或在 7 日内病情更见加剧,应考虑脑活检。血清学检查鼠弓形虫 IgG 抗体阴性的艾滋病患者,以及作过弓形虫病一级预防而神经影像学检查显示局灶性损害的艾滋病患者,如有症候出现,也应考虑脑活检(见"预防")。很多艾滋病者由于皮疹(P+S)、皮疹和腹泻(P+C)或骨髓抑制(P+S, P+C)等原因而对治疗难以耐受。治疗脑水肿和颅内压增高,可予短程皮质类固醇。

接受治疗的病人,死亡率 1%~25% 不等。由于艾滋病患者停药后大多复发,故需用维持疗法。最佳方案尚未确定。通常是以急性治疗时的同样药物,减量持续应用(表 396-2)。以上任何疗法用于急性或维持疗法都不能耐受的病人,可试以表 396-3 中备选疗法,与乙胺嘧啶联合治疗。二级预防停止建议见下文。

预防

预防感染对血清学阴性的免疫缺陷宿主及孕妇特别重要,由于感染主要是经口摄入获得的(吃半生肉食或含卵囊的食品),故多数病例都是可预防的。医生有责任向病人说明如何预防感染。建议内容如只吃充分烹饪的肉类,蔬菜、水果均须洗净,勿与猫屎接触等。为预防先天性弓形虫病,已对孕妇推出常规血清学筛查,以确定有受染风险的胎儿。法国和澳大利亚已成功实施了强制性筛查。如拟做血清学测试,孕妇应不迟于妊娠 10~12 周时检查,如为阴性,妊娠 20~22 周时复查,临近产期再复查一次。

表 396-3

艾滋病患者弓形虫病的一级预防*

鼠弓形虫血清学阳性的 HIV 感染者†	
TMP-SMZ	1DS 片 qd
	2DS 片每周 2 次
乙胺嘧啶-氨苯砜	乙胺嘧啶 50 mg 每周 1 次,加氨苯砜 50 mg qd;加亚叶酸 25 mg qd
	乙胺嘧啶 25 mg 每周 2 次,加氨苯砜 100 mg 每周 2 次;加亚叶酸 25 mg qd
	乙胺嘧啶 75 mg 每周 1 次,加氨苯砜 200 mg 每周 1 次;加亚叶酸 25 mg qd
乙胺嘧啶-磺胺多辛("Fansidar")	1 片每 2 周 1 次
	1 片每周 2 次
鼠弓形虫血清学阳性 HIV 感染孕妇预防鼠弓形虫经胎盘的先天性播散‡	
螺旋霉素	1 g q8h

HIV=人类免疫缺陷病毒;DS=倍增片。

*口服药物。

†据报告这些药物用于艾滋病者弓形虫脑炎的一级预防有效。

‡目前虽无资料表明对这类病人预防先天性传播有效,但我们认为仍应推荐螺旋霉素为其预防用药,因为初步研究提示此组妇女发生先天性弓形虫传播的风险,明显高于未感染 HIV 的鼠弓形虫血清学阳性妇女。

仿 Liesenfeld O, Wong SY, Remington JS: Toxoplasmosis in the setting of AIDS. In Merigan TC Jr, Bartlet JG, Bolognesi D (eds): Textbook of AIDS Medicine: Baltimore, Williams & Wilkins, 1999; pp 225-259;并由 2001 U.S. Public Health Service Infectious Disease Society of America Guidelines for the prevention of opportunistic infections on persons infected with HIV. Nov 28, 2001. (www.hivatis.org/guidelines/other/Ols/)

急性感染妇女应用螺旋霉素(见上文"治疗"),似能使先天性感染发生率减少约 60%。美国马州鉴于难以保证全面筛查所有孕妇,还推出了二期筛查方案,即对所有新生儿筛查 IgM 抗体。与初期临床检查比较,新生儿筛查诊断先天性感染的敏感性大为增高。但新生儿检测 IgM 抗体的敏感性只有 25%~75%,因此仍有相当数量的亚临床感染婴儿和在妊娠后期感染的婴儿被遗漏。再者,二级预防也不能提供出生前诊断,以对胎儿进行治疗。

如有可能,似还须做出努力,防止血清学阳性供

体的血制品，不致输予血清学阴性的免疫功能障碍病人。如有可能，血清阴性患者应由血清阴性供体提供器官移植。如无条件，血清阴性病人接受血清阳性供体的器官移植后，应以乙胺嘧啶 25 mg/d 治疗 6 周。

鼠弓形虫血清学阳性的 HIV 感染者 CD4$^+$T 细胞计数 <200/μL 时，应以复方新诺明（TMP-SMZ）、乙胺嘧啶－氨苯砜（dapsone）或乙胺嘧啶－磺胺多辛（"Fansidar"），预防弓形虫病（表 396-3）。艾滋病患者的二级预防（维持疗法），已证明能防止弓形虫脑炎（TE）的复发（表 396-2）。接受 HAART 的艾滋病患者，CD4$^+$T 细胞数增加至 >200/μL 至少 12 周后停止 TE 二级预防，已证明安全可行。HAART 后（如 6 月后）CD4$^+$T 细胞计数持续增加并 >200/μL 的病人，考虑停止二级预防看来也是合理的。

推荐阅读

Hohlfeld P, Daffos F, Costa J-M, et al. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with a polymerasechain reaction test on amniotic fluid. N Engl J Med, 1994, 331: 695 – 699.

羊水 PCR 检查诊断先天性鼠弓形虫感染的敏感性，远高于常规出生前诊断法。

Liesenfeld O, Wong SY, Remington JS. Toxoplasmosis in the setting of AIDS. In Merigan TC Jr, Bartlet JG, Bolognesi D (eds): Textbook of AIDS Medicine. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998.

艾滋病专著中有关艾滋病时弓形虫病治疗的论述，包括临床表现、诊断和预防等内容。

Liesnfeld O, Montoya JG, Kinney S, et al. Effect of testing for IgG avidity in the diagnosis of infection with *Toxoplasma gondii* in pregnant women: Experience in a Uniterd States reference laboratory. J Infect Dis, 2001, 183: 1248 – 1253.

IgG 抗体亲和性测定诊断孕妇弓形虫感染，报道美国一家参照实验室测定结果对近期和远期感染的鉴别作用。

Remington JS, McLeod R, Desmonts G. Toxoplasmosis. In Remington JS, Klein KO (eds): Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000.

专著：《胎儿和新生儿传染病》（第 5 版）中有关先天性弓形虫病及妊娠期间急性鼠弓形虫感染的诊断和处理的论述。

Su C, Evans D, Cole RH, et al. Recent expansion of Toxoplasma through enhanced oral transmission. Science, 2003, 299: 414 – 416.

报道近来弓形虫因口服传染性提高而蔓延更烈的态势。

（王贤才，郭聚甫 译；曾汉英，张礼清，方嘉庆 校）

第397章
隐孢子虫病

Beth D. Kirkpatrick
Cynthia L. Sears

定义

隐孢子虫病(cryptosporidiosis)是世界各地地方性和流行性腹泻病的主要病因之一。人类隐孢子虫病的病原体:细小隐孢子虫(*Cryptosporidium parvum*)是顶复门(phylum *Apicomplex*)肠道寄生原虫,与弓形虫(*Toxoplasma*)及环孢子虫(*Cyclospora*)相关。

细小隐孢子虫病是1912年Tyzzer首先从小鼠肠道发现和描述的。人类隐孢子虫病于1976年发现,20世纪80年代初,因被确定为获得性免疫缺陷综合征(艾滋病)(AIDS)患者慢性腹泻的病原,而引人注目。隐孢子虫病引起公众关注,则是1993年美国密尔沃基市(Milwaukee)的一次细小隐孢子虫的暴发性大流行,403 000人受累,也是美国历史上由公共供水污染酿成的最大腹泻病流行事件。认识到细小隐孢子虫感染对公共卫生的影响,使得它在医药研究所《正在发生的感染:美国面临的微生物威胁》中,被归类为"正在突显的传染病"。隐孢子虫卵囊(oocysts)污染食品和水所致暴发性流行的事件正在增多,所幸由于AIDS病人中高效抗反转录病毒疗法的广泛应用,已使隐孢子虫病在这个群体中的影响有所降低。

流行病学

细小隐孢子虫是通过粪-口途径传播,即吃进卵囊所致,包括人类在内,很多哺乳动物粪便中都有极大量卵囊排出。如显症性隐孢子虫病的艾滋病患者,每日从大便中排出的卵囊可达12亿之多!原来认为隐孢子虫病主要是动物传染病,现知细小隐孢子虫的主要传播方式是人际接触和水污染。由环境、食品和动物传播所致者也有发生,近据基因型研究资料,提示细小隐孢子虫有"宜人"(human-adapted)即1型和"宜兽"(animal-adapted)即2型两大基因型。还已发现几种新的非细小隐孢子虫。所有基因型都能对人类致病。但初步研究资料也证明:分离到的虫株致病能力可能不尽相同。

细小隐孢子虫卵囊普遍存在,有高度传染性。厚壁包囊在外界的生存能力很强,对消毒剂如碘、氯等抵抗性极高。在美国,估计约80%地表水和20%经过处理的饮用水中,都含细小隐孢子虫卵囊。人类志愿者研究证明:吃进卵囊少到10~500个(视虫株而异),即可发生临床疾病。由于传染性极高,还可发生二次传播,首证病例(index case)如为成人,约为5%;如为儿童,可达20%。因此细小隐孢子虫的二次传播率,亦达其他高度传染性肠道微生物如各种志贺菌(*Shigella*)水平。

水源性隐孢子虫病暴发性流行,足以说明它的流行潜能。在隐孢子虫病流行期间,发病率可达62%。除了1993年密尔沃基那样的大流行外,1994年拉斯维加斯(Las Vegas)的一次著名流行中,该市先进的水过滤系统并无运作失灵现象,说明现代水处理技术也未能防止细小隐孢子虫对水的污染。游泳池/湖水是娱乐场所发生暴发性流行的疫源。由于粪便污染所致食物性暴发性流行,发现不多。1993年未经巴氏消毒的苹果汁被牛粪污染,造成160例隐孢子虫病。某大学一次暴发性流行的88例经查是一位食品销售人员感染所致。人际间直接传播造成的暴发性流行,也有多起报告,包括日托站和医院内感染。器材的隐性粪便污染也能引起院内疾病,如某精神病房制冰机污染引起的一次流行。由于粪便中卵囊鉴定技术困难,假流行事件也有过报道。

细小隐孢子虫能引起正常宿主的地方流行性急性和持续性腹泻病，无论国内还是国外。感染流行率发达国家和发展中国家差异甚大。在发达国家，免疫活力正常宿主大便中细小隐孢子虫检出率为2%～6%，血清阳性率17%～32%。但在欠发达国家，隐孢子虫病主要是儿童时期疾病，如巴西儿童到5岁时血清阳性率已达95%以上。接触和感染风险增加的群体是：兽医人员，受染病人的护理人员，日托站工作人员等。免疫功能缺陷特别是原发性T细胞缺陷者的感染，比正常宿主严重得多。艾滋病患者的慢性腹泻，约14%～24%是细小隐孢子虫引起的。

生活史、发病机制和免疫学

细小隐孢子虫生活史复杂，但可在一个宿主体内完成（单宿主病，monoxenosis）。卵囊吃进后，接触胃酸及蛋白水解酶，即在小肠上端脱囊（excystation）。每个卵囊释出4个新月形子孢子，钻进肠细胞刷缘膜，匿居位置显然在细胞内，但却在胞质外。子孢子在细胞内发育为滋养体（trophozoites），无性分裂为有4～8个裂殖子（merozoites）的裂殖体（schizont），肠细胞破裂后释出。有些裂殖子侵入邻近细胞，以无性方式扩大感染。有些则在宿主细胞中进入有性期，产生雌、雄配子体（gametocytes），形成卵囊。约80%卵囊是厚壁卵囊，排出外界；约20%薄壁卵囊则能通过自体感染而进入下一轮生活周期。自体感染（autoinfection）使感染扩增、加剧，如无宿主防御功能的控制，即可引起持续性腹泻（如免疫功能障碍宿主）。细小隐孢子虫在细胞内匿居位置，可能也有利于回避宿主的免疫防御机制。

所有与肠相连、内衬极化上皮细胞的结构，都可能受到感染，尤其集中在小肠，结肠受累较少。胆管和胰管亦可受染，支气管树偶亦受染。肠感染可使绒毛萎缩，隐窝（腺窝）（crypts）增生，引起吸收不良性或分泌性腹泻。大小肠联合感染与艾滋病者临床病情较重相关。固有层内有中性粒和单核细胞不同程度的炎症性浸润。

以小猪所作细小隐孢子虫病理生理特征研究证明：空肠和回肠葡萄糖刺激性钠、水吸收障碍，可致吸收不良性腹泻。由于有些感染细小隐孢子虫的艾滋病患者，发生霍乱样腹泻（20升），促使人们注意追查是否有肠毒素（enterotoxin）存在。结果虽未发现特异性毒素，但动物模型显示在前列腺素 E_2 作用下，氯化物净分泌增多，这也可能是分泌性腹泻的部分原因。上皮细胞分泌的促炎细胞因子，可使分泌反应更为加剧。细小隐孢子虫感染对紧密连接（tight junction）的影响，破坏肠上皮障壁，也使黏膜对水与离子向肠腔回扩散（back-diffusion）的通透性增加。

人类对细小隐孢子虫病的特异性免疫反应，所知甚少。细胞免疫及体液免疫缺陷病人，已发现严重隐孢子虫病，估计两方面的免疫反应，都是控制感染所必需的。人类虽已发现感染诱发的特异性抗体（免疫球蛋白G〈IgG〉、IgM、IgA）和肠分泌性IgA（sIgA），但未发现有保护作用。以前有过感染的健康成人，虽有IgG抗体存在，但只在卵囊量少时才对复感具有相对抗拒性。健康成人复感后，腹泻发生频度与初发感染时相同，但病情较轻，排出的卵囊也较少。流行病学资料提示母体抗体可能有重要防御作用，母乳喂养的孩子，半岁前细小隐孢子虫感染似较少见。细胞免疫反应研究证明对此病有预防作用，并能促使病情恢复的，是系统性和上皮内CD4辅助性T细胞与干扰素γ，而非 $CD8^+$ 胞毒性T细胞及自然杀伤（NK）细胞。但高水平干扰素γ，无助于艾滋病患者对感染的控制。检查隐孢子虫病儿童粪便，也未发现干扰素-γ。

临床表现

感染的临床表现，视年龄和免疫状态而异。但腹泻对所有病人都是突出症状。素称健康的成人，潜伏期2～14日，即有非炎症性腹泻（无血水泻）出现，便量甚多，有如其他感染性腹泻性疾病，并常伴有腹痛、恶心、胀气和呕吐。症状常为自限性，约经10～14日恢复。但看似恢复而1～2日后腹泻复发者，亦非罕见。发热及其他系统性感染症候不多，但体重减轻可甚突出。在密尔沃基流行中，约75%素称健康者腹泻导致体重减轻，平均约减10磅。但细小隐孢子虫感染也可能无症状。

在发展中国家，隐孢子虫病主要为儿童疾病，为儿童持续性腹泻的主要原因。据秘鲁和巴西观察，1岁以下儿童似更易发生持续性腹泻，并可因伴有其他肠道感染而使发病率更高；细小隐孢子虫感染后，生长发育亦受影响。海地急性隐孢子虫病儿童，感染前已发现有营养不良和维生素A缺乏。巴西2岁前患隐孢子虫病的儿童，在初发感染后4～7年中，身心发育都受影响。

免疫缺陷宿主，感染轻重和历程与免疫抑制类型

和程度直接相关,也更易成为暴发性、持续性而危及生命。吸收不良所致液体和电解质大量流失,可致进行性体重减轻、脱水和营养不良。虽然大多数资料皆来自艾滋病患者,但几乎所有免疫缺陷病人都有慢性隐孢子虫病发现,包括普通可变型免疫缺陷(common variable immunodeficiency)、血液恶性损害和低丙种球蛋白血症(hypogammaglobulinemia)等病人,以及接受化疗和应用皮质激素的病人。这些患者大多都有原发性T细胞缺陷。免疫缺陷恢复后,隐孢子虫病症状亦常迅速消失。

有慢性腹泻的HIV感染者,肠隐孢子虫病已被认为是艾滋病的界定性病变(AIDS-defining illness)。这类病人中,约30%还伴有另一肠道感染。持续性腹泻未能控制,与CD4细胞计数直接相关:CD4细胞水平 > 180/mm^3 的病人,细小隐孢子虫感染可望恢复;CD4水平更低的病人,腹泻常持续,恐怕难活过6个月。这类病人的病情有以下四种类型:霍乱样(31%),慢性腹泻型(37%),复发型(14%),消失型(17%)①。有隐孢子虫病的艾滋病患者,约10%~15%因无胆石性胆囊炎和硬化性胆管炎(后者较少),而有发热、右上腹痛和恶心等症状。胰腺炎和呼吸道受累亦有报道,但后者的临床意义尚未明了。

诊断

细小隐孢子虫可由粪便检查确定。以改良Ziehl-Nielsen染色对粪便作典型抗酸染色,可以见到染作亮红色的4~6 μm卵囊。成形大便检查的敏感性减低,但可以卵囊浓缩技术提高敏感性。直接荧光染色,包括吖啶橙(acridine orange)和金胺-罗丹明(auramine-rhodamine)染色,临床实验室常用于便样的筛查,比抗酸染色(acid-fasting staining)敏感,但却未必能对卵囊与酵母型做出鉴别。隐孢子虫抗原的单克隆和多克隆抗体,都已用于ELLSA和免疫荧光法检查,并能从市场购得。这些检查虽说费用不菲,但都很快捷,所得结果也比抗酸染色涂片更易理解。因此平时不常诊断隐孢子虫的临床实验室乐于选用。这些试材已有商品供应的检查法,敏感性不一(66%~100%),特异性则都很高(一般 > 93%)。但对所有检查来说,都有一个重要问题,即包囊与酵母及环孢子虫(*Cyclospora*)卵囊的鉴别,后者较大,约8~10 μm,而且与细小隐孢子虫不同,可因紫外线(UV)而发亮。血清学检查不能用于急性病的诊断。诊断性聚合酶链反应(PCR)技术现正开发中。少数病例须由肠活检作出诊断。组织学样本以苏木精及伊红染色,可在肠上皮刷缘处窥悉细小隐孢子虫生活周期。

其他实验室检查皆非特异性。测定血清维生素B_{12}水平、便脂及D-木糖吸收(D-xylose absorption),可以了解吸收不良情况。胆道病变时,碱性磷酸酶、γ-谷氨酰转移酶(GGT)和胆红素水平皆可增高,但转氨酶一般正常。超声和CT可能发现胆管扩张。内镜逆行胆胰造影(ERCP)技术获取胆汁和组织,是诊断胆道疾病的最敏感方法。

细小隐孢子虫的急性腹泻,并无特征性表现,鉴别诊断亦视病人所属群体和临床情况而异。艾滋病和持续性腹泻病人,还要考虑到其他寄生虫感染,如微孢子虫(*Microsporidia*)、等孢子球虫(*Isospora*)、环孢子虫(*Cyclospora*)等,另如鸟胞内分枝杆菌(MAI)和巨细胞病毒(CMV)感染等,亦当计及。任何宿主(特别是发展中国家儿童、旅游者和免疫缺陷者)的持续性腹泻,以及任何腹泻性疾病的流行,鉴别诊断都应包括隐孢子虫病。

治疗

治疗的关键是补液以及免疫障碍者免疫缺陷的修复。自1996年高效抗反转录病毒疗法(HAART)推出以来,AIDS病人中临床显性隐孢子虫病已大为减少。AIDS病人已经发生的隐孢子虫性腹泻,在启动有效HAART后,亦可完全消失。利福平和大环内酯类药物克拉霉素(clarithromycin)对AIDS病人鸟分枝杆菌(*Mycobacterium avium*)的化学预防,对发生隐孢子虫病可能也有保护作用。$CD4^+$ T细胞计数低的AIDS病人,感染一旦发生,尚无任何特效药物的疗效得到明确证明。有一份病例报道指出:不吸收性氨基糖苷类巴龙霉素(paromomycin)可使受染AIDS病人大便次数和便中卵囊排出量减少。但在临床对照试验(ACTG192)中,巴龙霉素治疗晚期AIDS病人的隐孢子虫病,疗效并不优于安慰剂。巴龙霉素加阿奇霉素(azithromycin)治疗AIDS病人($CD4^+$ T细胞 < 100)的慢性隐孢子虫病,可使便中卵囊排出大为减少,但腹泻粪量并未减少。还有一项安慰剂对照试验,以抗寄生虫药硝唑尼特(nitazoxanide)治疗AIDS

---

①原文如此,合计为99%。

——译者

病人隐孢子虫病，日量 500 或 1000 mg，寄生虫学治愈率分别是 63% 和 67%。但在这项研究中，得到寄生虫学治愈的主要只限于 CD4⁺T 细胞计数 >50/μL 的病人，"重病"患者都未进入研究。牛超免疫初乳（hyperimmune bovine colostrum）的被动抗体转移，在减轻艾滋病者的隐孢子虫病症状上作用有限。今后随着寄生虫基础生物学认识的提高，可望为隐孢子虫病开发出更加合理和有效的药物。

有免疫活力的儿童，埃及一项有安慰剂对照的硝唑尼特试验证明可使腹泻消失明显加速，但对少年和成人，疗效不是这样明显。但所有人似都能从硝唑尼特治疗中获得寄生虫学效益（即便中卵囊排出减少）。

预防

避免与细小隐孢子虫卵囊接触，是预防感染的关键。HIV 感染者预防隐孢子虫病的具体原则，已由美国公卫署公布。一切宿主都要避免与水和食物中人、畜粪便接触，避免通过性行为传播，特别是免疫缺陷病人。与动物新生幼仔和腹泻病人接触也要尽量减少，并强调洗手的重要性。

如何解决消灭公共饮水中细小隐孢子虫的问题，仍然是一项重要公卫课题。在暴发性流行期间，饮用水在海平面煮沸 1 分钟，或以臭氧（ozone）、<1 μm 绝对滤器或反渗透法（reverse osmosis）净化水，皆可认为是安全可用的。滤器须符合国家卫生基金会"清除包囊"的#53 标准。瓶装水由于来源不一，不能认为都无卵囊。非暴发性流行期间，由自来水获致隐孢子虫病的风险尚未明了。但目前对 HIV 感染和免疫功能障碍病人，在自来水上尚未提出特殊要求。

推荐阅读

Goodgame RW. Understanding intestinal spore forming protozoa. Ann Intern Med, 1996, 124: 429 - 441.
肠内形成孢的原虫：隐孢子虫、微孢子虫、等孢子虫和环孢子虫的全面综述，有大量参考文献。

Gurrant RL. Cryptosporidiosis: An emerging highly infectious threat. Emerg Infect Dis, 1997, 3(1): 51 - 57.
隐孢子虫病：正在凸显的高度传染性威胁，着重讨论流行率和流行对公共卫生的影响。

Leav BA, Mackay M, Ward HD. Cryptosporidium species: New insights and old challenges. Clin Infect Dis, 2003, 36: 903 - 908.
有关隐孢子虫分类、发病机制和免疫学的简明综述。

USPHS/AIDS Guidelines for the Prevention of Opportunistic Infections in persons with HIV.
美国公共卫生署和美国传染病学会为 HIV 感染者预防机遇性感染提出的指导原则。

（王贤才，郭聚甫 译；曾汉英，黄北斗，方嘉庆 校）

第398章
贾第虫病

Cynthia L. Sears

病原

蓝氏贾第(鞭毛)虫(*Giardia lamblia*)亦称肠贾第虫(肠单鞭滴虫)(*G. intestinalis*)或十二指肠贾第虫(兔贾第虫)(*G. duodenalis*),是人类最常见的世界性肠道致病性原虫,引起地方性和流行性腹泻病。但无症状寄生于人体的情况亦常见。自1681年发现以来,现知为最原始真核生物之列,生活史简单,即以滋养体(trophozoites)和包囊(cysts)交替出现。带鞭毛的梨形滋养体(长10~20 μm,宽5~15 μm)有4个核,镜下似如"人面"。滋养体在小肠中繁殖,可由有症状病人的水便中检出。在回肠成囊(encystation),进入传染性包囊期(长12 μm,宽7~10 μm),无症状携带者的成形便和有症状病人的水便中,皆能检出此物。卵圆形包囊对氯有抗拒性,能在水中生存3个月之久。

这些特征都有利于感染的传播,也使它成为美国最常见的水源性病原体。重要的是遗传异质性,有A、B两大基因型。有些虫株生物适应性更强,这点在发病机制上可能有重要作用。近期研究证明蓝氏贾第虫表面抗原能发生改变,很可能是在宿主免疫反应刺激下发生的。表面抗原陆续改变,避开宿主免疫反应,增加复感的成功机遇,也有利于持续感染的建立。

流行病学

蓝氏贾第虫可由人际间直接传播,或因饮水污染而间接受染(食品污染亦可传播,但发生较少)。人际间粪-口传播和小范围水污染引起地方性感染,食品或大范围饮水污染时,则可酿成流行病。只要吃进10~100个蓝氏贾第虫包囊,即可构成感染。各年龄组皆对此感染易感。在发展中国家,儿童5岁前几乎皆已受染,但以后感染复发亦非鲜见,说明感染的初期免疫反应,尚无完全保护作用。美国感染常为散发性,有些人风险较高,如儿童(特别是日托站中儿童)、从事口-肛性活动的男子同性恋者、野外宿营和徒步旅行者(因饮未经处理的地表水)以及出国旅游者。如到俄罗斯(特别是圣彼得堡)旅游而获致蓝氏贾第虫感染的事,就是人们熟知并已大量证实的。

虽然清除感染,似需T或B细胞免疫功能协作,但更易发生长期(有时为顽固性)感染的,还只限于低丙种球蛋白血症(hypogammaglobulinemia)的免疫缺陷者(如普通可变型免疫缺陷〈common variable immunodeficiency〉、X连锁低丙球血症)。蓝氏贾第虫对人类免疫缺陷病毒(HIV)感染及选择性IgA缺乏者,毒力并未表现更烈。与其他肠道感染相似,胃酸缺失及低酸者也更易发生感染。虽然人类是蓝氏贾第虫感染的主要贮存宿主(reservoir),但有些遗传特性完全相同的种株,能感染人类、河(海)狸、豚鼠、猫、犬等物种,强烈提示蓝氏贾第虫感染为一人兽共患病(zoonosis)。河狸排出的包囊污染地表水(如溪流),即与人类感染有关。

发病机制

蓝氏贾第虫是严格的小肠非侵袭性病原体,因吃包囊而受染,在小肠上段碱性环境和蛋白酶帮助下,由包囊释出2个滋养体。滋养体以其腹面片状吸盘牢固地附着在小肠黏膜,最初是通过表面凝集素(surface lectin),以后则是由于贾第虫收缩蛋白及鞭毛贴附形成的负压。附着多为斑片性,贴附黏膜,造成局部微绒毛损害。有些病人经过6~15日潜伏期,即由于以上病变的积累而有症状发生。滋养体向小

肠远端迁徙，回肠中胆汁浓度较高，促使包囊形成（encystation），即可以对环境更具抗性的包囊形式排出体外。

蓝氏贾第虫感染的组织病理学反应不一，与临床表现也不是完全相关。无症状者小肠活检光学显微镜下可能未发现有何组织病理学改变，但电镜下微绒毛仍常能发现超微结构上的改变。与此相反，有症状病人的活检可能（不是一定）发现绒毛萎缩和腺窝增生，固有膜多形核白细胞、浆细胞和淋巴细胞等炎症性浸润。淋巴结增生则与贾第虫病和低丙球血症都有关系。

蓝氏贾第虫如何构成从无症状感染到急性（有时为慢性）腹泻的广泛疾病谱，仍是令人困惑的问题之一。对此已提出两项主要设想，试图解释病情的变异性。一是蓝氏贾第虫株可能存在毒力的差异，这是由实验性动物和人类感染中得到启示的，但迄今仍未能从中鉴定到毒力生成所需的特定基因。二是宿主对该虫的反应特别是黏膜的免疫反应，可能也有差异。有关发病机制的这些设想，也不是互相排斥的。切实阐明宿主与寄生虫关系，必须由分子学途径鉴定感染株，并与临床表现联系起来。

蓝氏贾第虫引起腹泻的机制，似与多方面因素有关。首先，某些蓝氏贾第虫感染时的双糖酶缺乏（disaccharidase deficiencies）与超微及组织病理学改变，与感染者临床所见吸收不良症候是符合的。动物实验性感染也发现葡萄糖与氨基酸依赖性钠吸收障碍，有时还有钠和氯的净分泌。其次，蓝氏贾第虫感染的斑片性分布（相对于广袤的小肠表积而言实微不足道），而有些人虽有症状，小肠结构并未发现明显改变，因此想到贾第虫可能分泌一种因子（如肠毒素之类），使肠转运受到干扰。但目前支持此说的实验资料还很有限。第三，黏膜免疫反应性质可能与肠分泌有关，因为宿主固有层中炎症细胞，已知是能促使肠上皮细胞分泌氯化物的。

临床表现

贾第虫病有以下 3 种临床表现形式：无症状携带者（约占感染半数）；急性自限性腹泻病；以及持续性（>2 周）或慢性（>30 日）有时为复发性并有吸收不良，发展中国家幼儿可致生长迟缓。有资料提示：生后第 1 年内发生的复发性蓝氏贾第虫感染，与多年后认知功能不良有关。疾病的慢性性质虽可能与某些免疫缺陷病有关（见“*流行病学*”），但有免疫活力的人对顽固性蓝氏贾第虫病也是易感的。约 40% ~ 50% 受染者发生急性腹泻。显症性病人可诉食欲不振和恶心，最典型症候为暴发性水泻，有恶臭，排气亦多。发热仅低度。便中无白细胞和血液，甚至黏液亦罕见。虽然如此，蓝氏贾第虫所致腹泻，与其他常见肠道病原体所致腹泻，仍难区分。有些感染及腹泻可以自行消失。实验研究提示肠分泌性 IgA 和辅助性 T 淋巴细胞（CD4）与感染消失有关。另一方面，亦可以无痛性、无脱水性间歇腹泻持续存在。由此可能引起吸收不良，表现为有恶臭、漂浮在水上的油脂性粪便。消瘦可甚突出。20% ~40% 腹泻和蓝氏贾第虫感染病人对乳糖耐受不良，治疗收效后尚可持续数周。蓝氏贾第虫感染的罕见相关症候还有荨麻疹、胆囊炎、关节炎、视网膜动脉炎和虹膜睫状体炎。白细胞计数正常。

诊断

从大便中检出包囊（滋养体检出较少）是诊断蓝氏贾第虫感染最常见途径。但以此诊断亦可疏漏，因为感染者排出包囊很不规律，症状也可能在便中有病原体检出前即已出现。以三色染色法检查两次浓集便样，或以更敏感的直接免疫荧光法检查，新的酶联免疫吸附法（ELISA）检查便中贾第虫抗原，一般可使 90% 感染者获得诊断。虽然“肠试法”（Enterotest）（明胶胶囊拉线试验）及内镜检查，能提高小肠上段滋养体检出率，但临床处理很少须做此检查。

治疗

根据临床经验用于贾第虫病治疗的主要药物有 3 种。体外和体内资料都表明：以任何一种常规疗法治疗，都有失败的可能，提示不仅有与虫株相关的耐药性存在，而且可以在治疗期间诱导这种耐药性的发生。最常用的首选药物是硝咪唑类药物甲硝唑（metronidazole）和替硝唑（tinidazole），有效率在 90% 以上（美国尚无替硝唑）。主要副作用为金属味和胃肠及中枢神经系统症状（如头痛，眩晕）。另一主要治疗

药物是阿的平(quinacrine)(米帕林,mepacrine),疗效似与甲硝唑相当,但美国已不再用。副作用还有胃肠紊乱,皮肤变色,偶致中毒性精神病。

呋喃唑酮(furazolidone)有效率约 80%,也是美国食品药品管理局批准用于贾第虫病治疗的唯一药物,儿童常以本品治疗,部分是由于它有悬液供应。葡萄糖-6-磷酸酶[①]缺乏者本品可致溶血,正用单胺氧化酶抑制剂者禁用本品。

以上药物都能抑制醛脱氢酶(aldehyde dehydrogenase),故如与乙醇同用,能引起双硫仑样反应(disulfiram-like reaction)。这些药物没有一种对孕妇是肯定安全的,因此如需在妊娠期间用药,可用不易吸收的口服氨基糖苷类巴龙霉素(paromomycin)。硝唑尼特(nitazoxanide)或阿苯达唑(albendazole)也是治疗蓝氏贾第虫感染的可能选项。有限临床资料提示:二药并用对控制顽固性病例有利。

预防

由于蓝氏贾第虫是由对外界很有抗性的包囊传播,不会激起有完全保护作用的免疫反应,因此预防感染须采取公卫措施,确保清洁水源,加强卫生宣教,养成良好的个人卫生习惯,切断传染环。水煮沸 1 分钟,或以家用漂白剂 2 ~ 4 滴处理,或每升加 2% 碘酊 0.5 mL,至少 60 分钟后(凉水应过夜),再为饮用,可使贾第虫失去传染性。猫和狗用疫苗已有商品供应,但由于蓝氏贾第虫抗原的变异性,加之目前对其与保护性免疫的关系亦知之甚少,因此疫苗开发还有很大困难。

①原文为葡萄糖-6-磷酸(glucose-6-phosphate),当误。
——译者

推荐阅读

Eckmann L, Gillin FD. Pathophysiological aspects of enteric infections with the lumen-dewelling protozoan pathogen Giardia lamblia. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2001, 280: G1 - G6.
肠道蓝氏贾第虫感染综述,包括遗传,病理生理,宿主防御等内容。
Farthing MJG. Giardiasis. Gastroenterol Clin North Am, 1996, 25: 493 - 515.
有关蓝氏贾第虫感染流行病学、发病机制和临床表现的综述。
Gardner TB, Hill DR. Treatment of giardiasis. Clin Microbiol Rev, 2001, 14: 114 - 118.
蓝氏贾第虫感染的治疗综述。

(王贤才,郭累甫 译;曾汉英,黄北斗,方嘉庆 校)



第 399 章

阿米巴病

Jonathan I. Ravdin

人类阿米巴病(amebiasis)是因感染肠道原虫溶组织阿米巴(*Entamoeba histolytica*)而发生的。全世界感染此病的约占总人口 1%,主要发生在贫困的不发达地区。正确处理阿米巴病,内科医生必须了解阿米巴生物学、感染危险因素、发病机制和宿主免疫性、侵袭性综合征的临床表现、药物治疗选择以及感染的预防对策等知识。

生物学和流行病学

感染是由于吃了由粪便排出的抗酸包囊(cysts)污染的水或食物。在小肠脱囊(excystation)后,即以滋养体(trophozoites)移居结肠,卫生情况不良及肛-口性行为时,亦可通过粪-口途径直接受染。流行病学和分子生物学研究证明有两个不同的种:致病性溶组织阿米巴和非致病性全异阿米巴(*E. dispar*)。后者感染虽更常见得多,但不引起系统性侵袭性病变,也不引起体液免疫反应。约 10% 溶组织阿米巴感染临床上以侵袭性阿米巴病出现,血清抗阿米巴抗体反应则皆有之。

溶组织阿米巴与全异阿米巴感染的相对发生率不一,视地域而异。世界上侵袭性阿米巴病的高发区是墨西哥、南美部分地区、西非和南非、印度次大陆、中东和东南亚等地。美国的高危群体是性行为泛滥的男子同性恋者、监管中智残人员、旅游者和来自高发区的移民(特别是墨籍美国人)。阿米巴病虽也是获得性免疫缺陷综合征(AIDS)病人腹泻的病因之一,但在美国并不常见,除非患者是与男子有性行为的男子,或为拉丁美洲移民。感染时更易发生严重侵袭性阿米巴病的情况是:年幼(2 岁以下),孕妇,营养不良,接受皮质激素治疗等。

发病机制和宿主免疫

溶组织阿米巴滋养体的致病步骤是:贴附于结肠黏蛋白(mucins),以蛋白水解酶破坏黏膜障壁,终使宿主细胞(包括因炎症反应到达的细胞)发生接触依赖性溶解(contact-dependent lysis)。滋养体与结肠黏蛋白贴附,是由半乳糖结合性表面凝集素(galactose-binding surface lectin)介导的,凝集素的附着,是阿米巴使人类细胞溶解的第一步。肠道感染全异阿米巴时,一般可在 8 ~ 12 月内清除,且无系统性免疫反应发生。侵袭性阿米巴病治愈后,对再发有抗拒性,对无症状性肠道感染的免疫可保持 1 年以上。保护性免疫的发生,可能是由于血清有抗体出现,以及被淋巴细胞激活的巨噬细胞和胞毒性淋巴细胞 CD8 亚群作为效应细胞产生的杀阿米巴性细胞免疫反应。急性阿米巴病时,针对溶组织阿米巴的抗原特异性细胞反应的抑制,有利于阿米巴在组织中的生存。溶组织阿米巴感染后,黏膜对半乳糖结合性凝集素分泌 IgA 阿米巴抗体反应,对复发性肠道感染有保护作用。

临床表现

溶组织阿米巴所致临床综合征,归纳如表 399-1。现在还不清楚:无症状溶组织阿米巴感染是否影响健康。有时感染者以非特异性胃肠症状出现,如腹部胀气和痉挛性腹痛等,而无侵袭性结肠炎症候。阿米巴性直肠结肠炎(amebic rectocolitis)的特征是亚急性起

表 399-1

溶组织阿米巴感染的相关临床综合征

无症状感染	肝脓肿合并
急性直肠结肠炎(痢疾)	腹膜炎
暴发性结肠炎合并穿孔	脓胸
中毒性巨结肠	心包炎
慢性非痢疾性结肠炎	肺脓肿
阿米巴瘤	脑脓肿
肝脓肿	生殖泌尿系统疾病

由 Mandell GL, Douglas RG Jr, Bennett JE (eds). Principles and Practice of Infectious Disease. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1989.

病的血性腹泻,历时数日,腹部压痛,体重减轻。发热只见于1/3病例。暴发性结肠炎合并穿孔罕见,患者处于中毒性休克状态,急性病容,腹部强硬而有压痛。中毒性巨结肠(toxic megacolon)为罕见并发症,系阿米巴结肠炎误作特发性炎症性肠病而错用皮质类固醇所致。慢性非痢疾性阿米巴性结肠炎可以间歇性血性腹泻出现数年,临床症状与溃疡性结肠炎无异。阿米巴瘤(ameboma)是慢性阿米巴性结肠炎的罕见节段性形式,一般见于盲肠和升结肠,表现为具压痛的腹部肿块,可能误作结肠癌。

肠外病变主要为阿米巴性肝脓肿,可于肠道感染起病后大约5月发生。这是一种以男性绝对居多(9:1)的病变,女性主要见于青春期前和绝经期后,此时男女之比约2:1。表现急性,高热不到10日,右上腹部压痛明显。也有症状发生10日以上,发热较少,而以疼痛及消瘦突出。同时伴有腹泻的病例不到1/3。研究提示在高发区约半数阿米巴性肝脓肿可能是自限性的。阿米巴性肝脓肿向腹膜或心包发展,临床表现极为急剧,左叶脓肿时更易发生。亦可向胸腔发展,引起脓胸,血行播散至肺和脑也有,但较少见。

鉴别诊断

阿米巴性结肠炎和肝脓肿的诊断途径见图399-1及图399-2。急性阿米巴性结肠炎的鉴别诊断包括志贺菌(*Shigella*)、弯曲菌(*Campylobacter*)、沙门菌(*Salmonella*)、耶尔森菌(*Yersinia*)以及各种侵袭性大肠杆菌(*Escherichia coli*)和艰难梭菌(*Clostridium difficile*)毒素所致病变。阿米巴病是结肠炎的病因之一,粪便中可无白细胞检出,这是因为滋养体能使宿主中性粒细胞溶解。近来有几个研究组通过检测大便和血清中阿米巴抗原,而对溶组织阿米巴及全异阿米巴性肠感染作出正确诊断。虽然这些诊断试验用材皆已上市,但目前临床诊断肠阿米巴病,仍赖大便中滋养体的形态学鉴定。至少须留取3份以上粪样备检,才能达到90%检出率;粪样如不能立即检查,应予冷藏,或置固定剂中。美国实验室常将大便中白细胞误作滋养体,须由干练的技术人员精心镜检。

已有阿米巴性结肠炎症1周以上的病人,90%以上血清中都能检出抗阿米巴抗体,对正确诊断极有帮助。但在高度流行区,分析测试结果可能不易,因为无症状性溶组织阿米巴感染数年后,血清中仍有抗体存在,故群体中血清阳性率可达25%。利用聚合酶链反应(PCR)法检查便中溶组织阿米巴和全异阿米巴DNA,敏感性和特异性似皆极高,今后可能成为得力的诊断工具。内镜下由溃疡边缘取材活检,诊断率90%,有助于快速诊断和阿米巴病与特发性炎症性肠病的鉴别。

诊断阿米巴性肝脓肿的关键检查是腹部超声显像,为非介入性快捷方法,可以鉴别胆道病和肝内非同质性缺损,从而把鉴别诊断范围缩小到阿米巴性肝脓肿、细菌性化脓性脓肿、棘球囊肿(echinococcal cyst)和肝细胞瘤(肝癌)(hepatoma)。注意流行病学危险因素,但症状发生不到7日的病人,血清学检查可能阴性。但如考虑细菌性脓肿可能性甚大,血清学检查又非立即可行,可在超声或CT引导下作"皮针"穿刺抽吸。此举加培养,可以诊断和协助细菌性脓肿

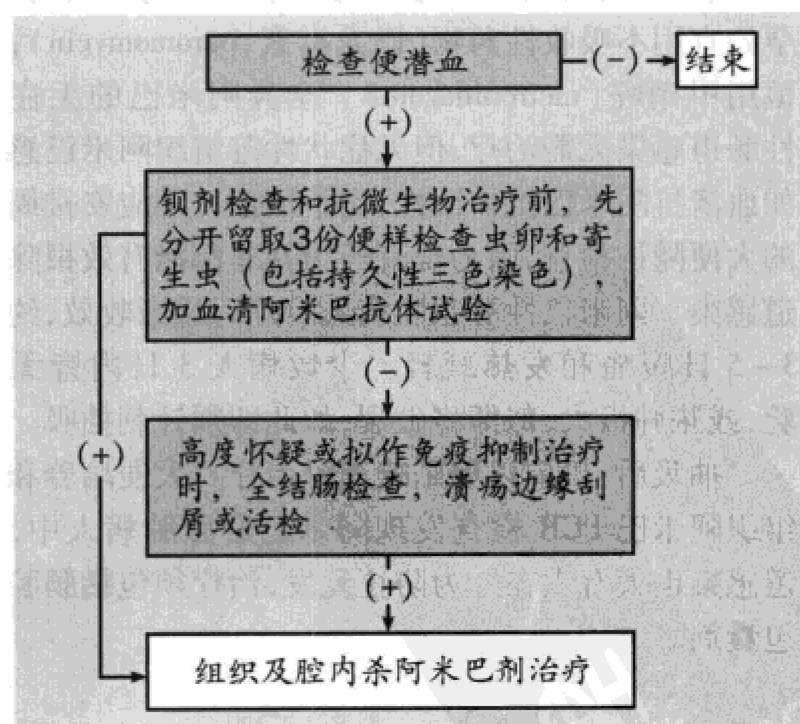


图 399-1 有流行病学背景和临床表现的病人的急性阿米巴性直肠结肠炎诊断途径。(由 Kass ER, Platt R 〈eds〉. Current Therapy in Infectious Disease—3. Philadelphia: BC Decker, 1990.)

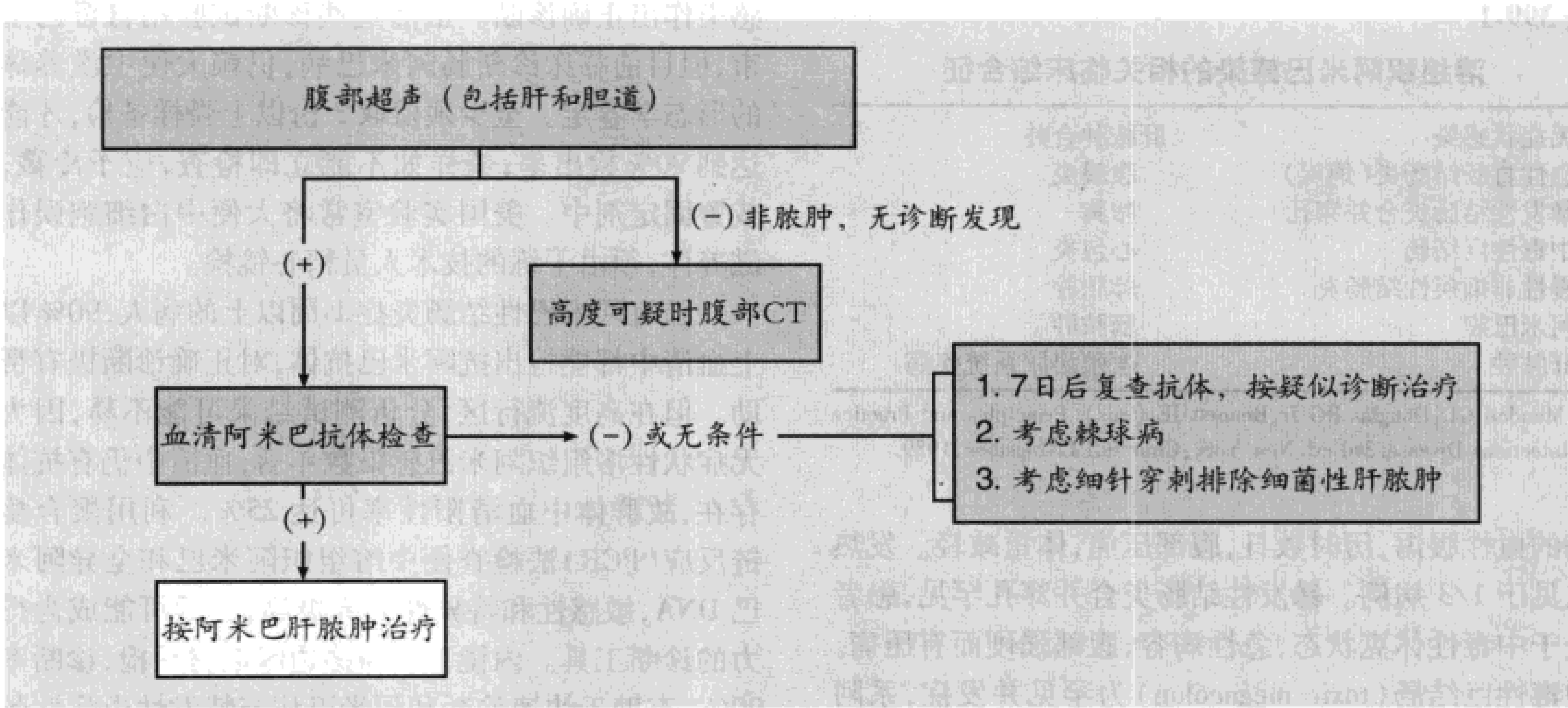


图 399-2 有流行病学背景及临床表现的病人的阿米巴性肝脓肿诊断途径。（由 Kass ER, Platt R〈eds〉. Current Therapy in Infectious Disease—3. Philadelphia: BC Decker, 1990）

的治疗；如为阿米巴脓肿，将抽到黄色蛋白性液体，镜检常无白细胞及阿米巴。但在肝损害周边组织中，能发现滋养体。

治疗

阿米巴病的治疗归纳如表399-2。治疗侵袭性阿米巴病，需用组织活性药物，继以作用于肠腔的药物。孕妇宜用不吸收性药物（巴龙霉素，paromomycin），或慎用甲硝唑（metronidazole）。全异阿米巴的无症状性肠道感染无需治疗，但无症状性溶组织阿米巴感染如血清抗阿米巴抗体阳性，应予治疗。还应安排周密的大便随访检查，因为现有药物并非都能有效根除肠道感染。阿米巴性肝脓肿病人治疗后逐渐收效，约经3～5日腹痛和发热减轻。少数病人3日内皆无效验，或脓肿极大，似即将破裂，如此即须针刺抽吸。

抽吸后，仍应以甲硝唑充分治疗。大便培养和溶组织阿米巴 PCR 检查发现阿米巴肝脓肿病人中，肠道感染也大有人在。为防止复发，治疗须包括肠腔杀包囊剂。

预防

供应清洁用水，改善卫生条件，避免有利于粪－口途径直接传播的性行为和生活方式，可以预防溶组织阿米巴感染。杀死水中包囊的唯一可靠方法是煮沸，卤剂消毒并不可靠。流行区不应吃未经烹饪的食品如沙拉、蔬菜。目前尚无疫苗及可供选用的化学预防方法。但近来通过对阿米巴病发生机制和宿主免

表 399-2

阿米巴病的治疗方案*

排出包囊
- 二氯尼特糠酸酯 500 mg 每日2次×10日，或
- 巴龙霉素 30 mg/(kg·d) 3次分服×5～10日，或
- 四环素 250 mg 每日4次×10日，继以双碘喹啉 650 mg 每日3次×20日

侵袭性直肠结肠炎
- 甲硝唑 750 mg 每日3次×5～10日
  - 或 2.4 g/d×2～3日
  - 或 50 mg/kg×1剂
    - 加二氯尼特糠酸酯或巴龙霉素；不能耐受甲硝唑时：
- 去氢依米丁 1～1.5 mg/(kg·d)×5日加二氯尼特糠酸酯或巴龙霉素

肝脓肿
- 甲硝唑 750 mg 每日3次×5～10日，或 2.4 g/d×1～2日
  - 加二氯尼特糠酸酯或巴龙霉素；不能耐受甲硝唑时：
- 去氢依米丁 1～1.5 mg/(kg·d)×3日加二氯尼特糠酸酯或巴龙霉素

*表中剂量皆为口服量，但去氢依米丁为肌注量，甲硝唑可用于静脉注射。

仿 Mandell GL, Douglas RG Jr, Bennett JE (eds). Principles and Practice of Infectious Disease. 5rd ed. New York: Churchill Livingstone, 2000. 惠允引用。

疫反应的研究,取得多种重组溶组织阿米巴抗原,可作为亚单位疫苗(subunit vaccines),用于阿米巴肝脓肿的实验模型。

阿米巴性脑膜脑炎

阿米巴性脑膜脑炎(amebic meningoencephalitis)为一罕见临床综合征,病原是自由生存的阿米巴:弗氏耐格里阿米巴(*Naegleria fowleri*),一些棘阿米巴(*Acanthamoeba* species)以及轴柄巴拉姆阿米巴(*Balamuthia mandrillaris*)。弗氏耐格里阿米巴引起原发性阿米巴性脑膜脑炎(PAM),棘阿米巴则是引起亚急性肉芽肿性阿米巴脑炎(subacute granulomatous amebic encephalitis;GAE)。

弗氏耐格里阿米巴滋养体及鞭毛型,在高温(46℃)时生长最佳,低温时即形成包囊(encystment)。棘阿米巴也有滋养体和包囊形式,在正常气温(25℃~35℃)时生长。尽管人类经常接触热水,但PAM极为罕见。GAE通常亦只限于免疫抑制宿主,如艾滋病(AIDS)患者及器官移植受体。轴柄巴拉姆阿米巴是土壤中自由生存的阿米巴,对免疫缺陷和有免疫功能病人都有致脑膜炎作用。弗氏耐格里阿米巴有高度胞溶作用,是钻入鼻黏膜和筛板而进入中枢神经系统(CNS)的。GAE可能是血行播散所致,根据组织中有包囊存在,可与PAM鉴别。

临床表现

PAM的特征是突发性头痛、发热和脑膜刺激征,局灶性神经病征发展迅速,包括嗅觉丧失。CT可见非特异性水肿,脑脊液(CSF)中细胞增多,蛋白增高,糖量减低。急性脑膜炎病人如有淡水接触史,CSF革兰染色检查、印度墨汁检查、细菌培养及隐球菌抗原等阴性,即应由CSF检查活动性滋养体(10~30 μm),阳性有诊断价值。可由脑组织培养棘阿米巴和轴柄巴拉姆阿米巴。专用于弗氏耐格里阿米巴的聚合酶链反应(PCR)和DNA探针,亦已推出,但临床尚难应用。

GAE则为亚急性起病,历时数周,有局限性CNS病征、头痛、发热和意识状态抑制等症候,常伴有惊厥发作。如由皮肤结节性或溃疡性损害中发现棘阿米巴,亦有助益;CSF检查为非特异性淋巴细胞增多及蛋白水平异常增高。GAE与弓形虫病、化脓性脑脓肿及其他病因性局灶性CNS病的鉴别,须做脑活检。

治疗

PAM及GAE尚未发现有效疗法。对小鼠模型有效的系统性和鞘内应用两性霉素B(amphotericin B)治疗,已使少数PAM病人幸能存活。棘阿米巴体外试验对酮康唑(ketoconazole)、咪康唑(miconazole)、5-氟胞嘧啶(5-flucytosine)和喷他脒(pentamidine)一般皆敏感。有一份报告指出甲氧苄啶-磺胺甲恶唑(TMP-SMZ)治疗GAE可能有效,而喷他脒β-羟乙磺酸盐(pentamidine isethionate)则对轴柄巴拉姆阿米巴有一定作用。故在体外对病人分离虫株作药敏测试后,即可考虑这些药物及两性霉素B治疗。由于二者都是罕见病,因此对温水潜水、滑水(water skiing)的PAM风险,难以定量评估。免疫抑制病人中,其他机会性感染都远多于棘阿米巴所致病变。

推荐阅读

Danney CF, Iragui VJ, Uber-Zak LD, et al. Amebic meningoencephalitis caused by *Balamuthia mandrillaris*: case report and review. Clin Infect Dis, 1997, 23:1354-1358.
轴柄巴拉姆阿米巴所致脑膜炎的病例报道和文献复习。

Haque R, Huston CD, Hughes M, et al. Current concepts: Amebiasis. N Engl J Med, 2003, 348:1565-1573.
阿米巴病综述。

Lowther SA, Dworkin MS, Hanson DL, et al. *Entamoeba histolytica/Entamoeba dispar* infections in human immunodeficiency virus-infected patients in United States. Clin Infect Dis, 2000, 30:955-959.
1990—1998年美国随访HIV感染者34 063人中,感染溶组织阿米巴和全异阿米巴的共111人。

Marciano-Cabral F, Puffenbarger R, Cabral G. The increasing importance of *Acanthamoeba* infections. J Eukaryot Microbiol, 2000, 47:29-36.
棘阿米巴的重要性正在增加,本文是对此所作综述。

Martinez AJ, Visvesvara GS. Free-living, amphozoic and opportunistic amebas. Brain Pathol, 1997, 7:583 – 588.
有关自由生活的双栖性和机遇性阿米巴的权威评述。
Ravdi JI(ed). Amebiasis. Singapore: World Scientific Publishing, 2000.
阿米巴病专著,对临床和科研方面都有充分记述。
Stanely SL, Jr. Protective immunity in amebiasis: New insights and new challenges. J Infect Dis, 2001, 184:504 – 506.
有关阿米巴病时保护性免疫近况的综述。

(**王贤才,郭聚甫** 译;曾汉英,刘骏,方嘉庆 校)

第400章
其他原虫病

Richard D. Pearson

环孢子虫病

卡耶塔诺环孢子虫(*Cyclospora cayetanensis*)已成为世界很多地区胃肠炎的重要病原体,见于发展中国家如秘鲁、海地、尼泊尔、墨西哥和加勒比等地居民。国际游客中有环孢子虫感染的报道,北美因吃由危地马拉进口的悬钩子(山莓)(raspberries)和鲜罗勒(basil)或一种沙拉生菜叶(mesclun)而有暴发性流行发生。卡耶塔诺环孢子虫是由食品和水污染而获致的,匿居于小肠的肠细胞内,引起水泻、胀气、疲劳和腹痛。症状可延续甚久,体重明显减轻,获得性免疫缺陷综合征(艾滋病,AIDS)患者尤甚。

通常是由便中检出环孢子虫而确诊。可做改良抗酸染色,紫外线显微镜下可见自身荧光。科研情况下,聚合酶链反应(PCR)法检查的敏感性已被证实。

治疗

TMP 160 mg及SMZ 800 mg每日2次共7日治疗卡耶塔诺环孢子虫有效。环丙沙星(ciprofloxacin)疗效虽不如TMP-SMZ,但对不能耐受该药的人,仍不失为一备用药物。人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者可能须作长期抑制治疗。

其他肠原虫病

还有些原虫也能引起肠道病变(表400-1)。都是由于吃过污染的食品和水而获致的。有些匿居肠腔,有些则侵入肠细胞并事繁殖。有持续性腹泻和腹部症状的病人,特别是近期有过出国旅游史者,鉴别诊断须考虑肠道致病原虫。像细小隐孢子虫(*Cryptosporidium parvum*)和卡耶塔诺隐孢子虫(*C·cayetanensis*)一样,贝氏等孢子虫(*I. belli*)和微孢子虫(*microsporidia*)也能对AIDS病人引起慢性腹泻和体重减轻。

诊断一般是由大便中检出原虫。有几种病原体的PCR检查法也在开发中。镜检须由专家担任,因为粪便中碎屑可能误作原虫。致病原虫还须与非致病性微生物鉴别,如结肠阿米巴(*Entamoeba coli*)、小内蜒(*Endolimax nana*)、布氏嗜碘阿米巴(*Iodamoeba butschlii*)、人型五鞭毛滴虫(*Trichomonas hominis*)、迈氏唇鞭毛虫(*Chilomastis mesnili*)等。

治疗

治疗为补液及适当应用抗原虫药(表400-1)。

巴贝虫病

巴贝虫病(babesiosis)为蜱传疟疾样疾病。病原为感染红细胞的巴贝虫。在世界各地为动物重要病原体,人类感染偶见,北美人类感染病原多为田鼠巴贝虫(*Babesia microti*),见于新英格兰沿岸一些地区,包括楠塔基特屏障列岛(barrier islands of Nantucket),马撒葡萄园岛(Martha's Vineyard),长岛(Long Island),布洛克岛(Block Island),谢尔特岛(Shelter-Island),上中西部地区特别是威斯康星以及其他个别地区。华盛顿和北加州有巴贝虫WAI株的人类散发病例报道。欧洲病例大多为分歧巴贝虫(*B. divergens*)所致。

美国东北部的主要贮存宿主是野白足鼠(*Peromyscus leucopus*),但也涉及其他啮齿动物。虫媒为鹿

表 400-1

其他肠道病原体①

病原体	流行病学	临床表现	治疗*
结肠小袋虫	主要感染动物,特别是猪,亦可侵害人类	无症状或轻微自限性症状;少数较重可有腹痛及血性和黏液便	四环素(500 mg qid×10 日) 备用:甲硝唑(750 mg tid×3 日) 或双碘喹啉(650 mg tid×20 日)
人酵母菌	可能为世界性,包括北美,常与蓝氏贾第虫同时出现	致病性尚有争议	是否需治疗有争议,但据报告以下药物有效: 甲硝唑(750 mg tid×10 日) 或 双碘喹啉(650 mg tid×20 日)
卡耶塔诺环孢子虫†	似为世界性,在美国与危地马拉进口山莓有关	可致严重水泻和疲劳数周,有艾滋病者可致长期病变	TMP 160 mg + SMZ 800 mg bid×7~10 日;HIV 感染者可能须用更大剂量和长期抑制疗法。备用药:环丙沙星 500 mg bid×7 日
脆弱双核阿米巴	世界性;常与蛲虫同时出现	多无症状;有腹泻报道	双碘喹啉(650 mg tid×20 日) 或 巴龙霉素 25~30mg/kg 3 次分服×7 日 或 四环素(500 mg qid×10 日) 或 甲硝唑(500~750 mg tid×10 日)
波氏阿米巴	多数病例报告来自巴布亚新几内亚,但可能为世界性;主要见于猪、猴;人类罕见	多无症状;有些有症状,与溶组织阿米巴性结肠炎相似	甲硝唑(750 mg tid×10 日)
贝氏等孢子虫	世界性,以拉美及非洲居多	免疫活力正常宿主及旅游者为自限性腹泻;艾滋病者可致持续性严重腹泻	TMP 160 mg + SMZ 800 mg bid×7~10 日,继以 bid×3 周;HIV 感染者可能须用更大剂量和长期抑制疗法。备用药:环丙沙星 500 mg bid×7 日
微孢子虫②	似为世界性	艾滋病者持续腹泻和消瘦;免疫活力正常宿主偶见	夫马洁林口服(每日 60 mg×14 日)治疗双核阿米巴有效,但可能发生血小板减少。阿苯达唑(400 mg bid×21 日)治疗肠阿米巴有效。高效抗反转录病毒治疗(HAART)对 HIV 感染者的微孢子虫腹泻有临床疗效
肉孢子虫	动物常见病原体;人类偶见,因吃污染猪或牛肉而获致	常无症状,或有恶心、呕吐、腹痛、腹泻;有嗜酸性坏死性肠炎报道	无特异疗法

* 推荐药物根据 Drugs for Parasitic Disease. Med Lett Drugs Ther 40:1,1998. 剂量和疗程皆指成人而言。
† 与 AIDS 病人的持续性严重腹泻有关。
① 原表题为"其他肠道原虫",因含人酵母菌,故改。——译者
② 隐孢子虫中含白氏肠胞原虫(*Enterocytozoon bienusi*)及肠脑胞内原虫(*Encephalitozoon intestinalis*)。——译者

蜱(肩突硬蜱 *Ixodes scapularis*),与传播莱姆病(第352章)和人粒细胞埃利希病(human granulocytic ehrli-chiosis)的病原体伯氏疏螺旋体(*Borrelia hurgdorferi*)为同一蜱媒。莱姆病及巴贝虫病或埃利希病同时发生也有报道。巴贝虫是由蜱的若虫期传播给人的,若虫长 1.5~2.5 mm,不易发现;少数是由较大的成虫传播。肩突硬蜱就食于鹿(故称"鹿蜱"),但鹿不致感染。鼠、鹿、人须很靠近,才能由蜱完成传播。另有少数病例与输血有关。欧洲分歧巴贝虫是由蓖子硬蜱(*I. ricinus*)传播的。

临床表现

免疫活力正常者巴贝虫感染一般无症状,或为轻度自限性症状,亦可甚重,特别是在脾缺乏者、老人及免疫缺陷者(包括艾滋病者)中。潜伏期不一,蜱传播者 1~6 周,输血受染者可达 9 周。由蜱受染的病例,大多未注意到蜱叮咬。显症性病人可有不规则发热、出汗、发冷、肌痛、疲劳、头痛及其他体质性症状。但与疟疾不同,病情无周期性。体检常以发热为仅有

改变,但肝脾大亦可有之。同时合并伯氏疏螺旋体感染者,可有游走性红斑(erythema migrans)。

诊断

患者可有不同程度溶血性贫血。白细胞数正常或减低,血小板常减少。肝酶及胆红素水平增高。严重病例可伴有肉眼血红蛋白尿、黄疸、全血细胞减少、吞噬血细胞现象(hemophagocytosis)及急性呼吸窘迫综合征。未治病例寄生虫血症持续数周至数月不等。欧洲分歧巴贝虫所致重病和死亡,多见于脾缺失者。

诊断巴贝虫须由Giemsa染色血片中找到红细胞内寄生虫,并须与恶性疟原虫及其他疟原虫鉴别。有时巴贝虫分裂形成4个子细胞,外观有如典型"马耳他十字"(Maltese cross)。但与疟原虫不同,巴贝虫不产生由血红蛋白衍生的色素颗粒。血中巴贝虫数甚少时,血片检查可能阴性。以间接免疫荧光法能检出田鼠巴贝虫特异抗体,但不能鉴别是以前感染还是现时急性感染。血片检查未发现田鼠巴贝虫的病例,还可作叙利亚仓鼠接种及以PCR为基础的测试。

治疗

北美巴贝虫病大多见于免疫活力正常可望自愈的病例。有症状的成年病例,特别是脾缺失、老人及伴有其他疾病的,可以克林霉素(clindamycin)600 mg每日3~4次同时给予硫酸奎宁(quinine sulfate)650 mg tid(口服)共7~10日。阿奇霉素(azithromycin)每日600 mg加阿托伐醌(atovaquone)750 mg每日2次共7~10日治疗,疗效相同,而病人耐受性更好。高寄生虫血症及严重病例,有以换血输血(exchange transfusions)治疗。赖姆病患者如诊断有巴贝虫病,治疗时应作此考虑,因为在北美地区二者合并感染的情况甚多。欧洲分歧巴贝虫感染应及早治疗,因为寄生虫血症迅速加剧,可致大量溶血、肾衰竭和死亡。

毛滴虫病

阴道毛滴虫(*Trichomonas vaginalis*)是流行率最高的致病性原虫。卵圆形,宽约10×15 μm,前极处有4条鞭毛,另有一条在虫体一侧的波状膜。阴道毛滴虫通常是由性接触传播。最常见于有多个性伴的妇女和伴有其他性传播疾病的妇女(第345章)。孕妇感染,可以传播给其新生女婴,但月经初潮前的女孩很少发生症状。阴道毛滴虫在湿润环境中能生存一段时间,也能发生非性病性传播。像其他性传播疾病一样,毛滴虫病也能成为人类免疫缺陷病毒(HIV)传播的协同因素。

临床表现

毛滴虫病潜伏期5~28日。临床症状如阴道分泌物、外阴阴道刺激、性交疼痛(dyspareunia)、尿痛、排尿困难等。分泌物水性,量多,有时亦稠厚而发黄或发绿。患者可能感到有气味,但这更常见于细菌性阴道病(bacterial vaginosis)时。月经时症状可能加重。群体调查证明:感染阴道毛滴虫的妇女,无症状者可达一半。盆腔检查阴道壁常有炎症。外宫颈淤点状出血、斑状阴道炎(colpitis macularis)及"草莓样宫颈"等实不多见,但在阴道镜(colposcope)下约半数受染妇女可有此改变。像细菌性阴道病一样,阴道pH亦增高,超逾正常水平4.5。

受染妇女的男性性伴,也常能分离到阴道毛滴虫。虽然多数男子皆无症状,但也可能由阴道毛滴虫引起尿道炎症状(第354章)。这类病人尿道分泌物一般不多。罕见情况下,阴道毛滴虫能引起附睾炎;或在阴茎形成浅表溃疡(一般在包皮下);或累及前列腺。

诊断

诊断毛滴虫阴道炎,一般是由阴道分泌物中检出毛滴虫。滋养体有抽搐性运动,鞭毛活动活跃。约60%受染者可由阴道分泌物湿片(wet mount)上发现病原体。多形核白细胞亦常见。培养是最敏感的诊断方法,用材已有商品供应。Papanicolaou染色涂片,偶亦可能发现阴道毛滴虫。PCR法检查阴道标本的敏感性和特异性,已为初步研究所证明。以白金环取男性前尿道括屑做湿片检查,约半数病例能检出毛滴虫。前列腺按摩后留尿作毛滴虫培养,是最敏感的诊断方法。血清学诊断则敏感性和特异性皆差。

治疗

治疗首选甲硝唑(灭滴灵)(metronidazole),1剂

(2 g)即可收效。性伴侣应同时治疗,以防复感。另一给药方法是:甲硝唑500 mg每日2次共7日。1剂疗法可确保病人服药无误,但剂量较大,可能引起恶心和金属味。甲硝唑也有双硫仑样反应(disulfiram-like reaction),服药时饮酒,可能发生严重恶心呕吐和潮红。妊娠对甲硝唑为相对禁忌。甲硝唑治疗失败也有过:有些是由于复感,有些是未遵嘱服药,但也有些显然是由于对甲硝唑的耐药性,患者已以大剂量甲硝唑,应用较长时间。替硝唑(tinidazole)2 g的1剂疗法,治疗毛滴虫病亦有效,但此药在美国尚未获准应用。有些对甲硝唑耐药的病例,以本品治疗也能收效。

推荐阅读

环孢子虫

Herwaldt BL. *Cyclospora cayetanensis*: A review, focusing on the outbreaks of cyclosporiasis in the 1990s. Clin Infect Dis, 2000, 31: 1040 – 1057.
20世纪90年代卡耶塔诺环孢子虫病食物和水源性暴发性流行及其临床表现的综述。

Veedier RL. Fitzgerald DW, Johnson WD Jr, Pape JW. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with ciprofloxacin for treatment and prophylaxis of *Isospora belli* and *Cyclospora cayetanensis* infection in HIV-infected patients: A randomized, controlled trial. Ann Intern Med, 2000, 132: 885 – 888.
随机对照试验证明:HIV感染者的卡耶塔诺环孢子虫病治疗首选TMP-SMZ,环丙沙星为备用药。

其他肠道原虫

Drugs for parasitic disease. Med Lett Drugs Ther April, 2000, 1 – 12.
已获公认的寄生虫病治疗建议,可以关键辞上网检索:www. medletter. com.

Gillespie SH, Pearson RD. Principles and Practice of Clinical Paracitology. Chichester, UK: John Wiley & Sons, 2001.
专著:《临床寄生虫学原理和实践》,对肠道原虫病的流行病学、临床表现和治疗等,都有精彩论述。

巴贝虫病

Hatcher JC, Greenberg PD, Antiwue J, Jimenez-Lucho VE. Severe babesiosis in Long Island. Review of 34 cases and their complications. Clin Infect Dis, 2001, 32: 1117 – 1125.
报道长岛所见34例严重巴贝虫病及其并发症,对临床表现和治疗也有讨论。

Herwaldt BL. McGovern PC, Gerwel MP, et al. Endemic babesiosis in another eastern state: New Jersey. Emerg Infect Dis, 2003, 9: 184 – 188.
报道美国另一东部州(新泽西州)巴贝虫流行情况。分析作者等收集的在当地感染的40例,证明该州确有田鼠巴贝虫流行。

Homer MJ, Agular-Delfin I, Telford SR 3d, et al. Babasiosis. Clin Microbiol Rev, 2000, 13: 451 – 469.
有关巴贝虫生活史、流行病学、临床表现和诊断的综述。

毛滴虫病

Forna F, Gulmezoglu AM. Interventions for treating trichomoniasis in women. Cochrane Datahase Syst Rev, 2003, 2: CD000218.
甲硝唑一剂疗法(口服)即能治愈妇女毛滴虫病。

Krieger JN. Consider diagnosis and treatment of trichomoniasis in men. Sex Transm Dis, 2000, 27: 241 – 242.
有关男子毛滴虫病临床表现和治疗的优秀评述。

Wendel KA. Trichomoniasis: What's new? Curr Infect Dis Rep, 2003, 5: 129 – 134.
毛滴虫病诊断和治疗的综述。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,刘骏,方嘉庆 校)

第401章

绦虫感染

Charles H. King

人类最常见的8种绦虫(cestode)见表401-1。虽然它们都统称"绦虫"(带状长虫"tapeworms"),但也不是所有绦虫都在成虫时发育为带形。绦虫有关病变涉及甚广,正确认识这些病变的关键是要把握绦虫的生活史涉及两个或更多动物宿主,即**中间宿主**(intermediate hosts)和**终末宿主**(definitive hosts)。未成熟时以组织包囊形式,匿居中间宿主,以后成熟的绦虫则栖身于终末宿主。人类可以成为某种绦虫的中间宿主,也可能充任终末宿主。

中间宿主一般是昆虫或草食性(herbivorous)(杂食性,omnivorous)脊椎动物,因吃被粪便中虫卵污染的食料或水而受染。绦虫卵在初染宿主肠道中孵育为侵袭性六钩蚴(oncospheres),迁移到宿主内脏或肌肉,发育为不成熟的包囊型(cystic forms),是为囊尾蚴(cysticerci)或似囊尾蚴(cysticercoids)(如圆叶目绦虫〈*Cyclophyllidea* cystodes〉的绦虫属〈*Taenia*〉和膜壳属〈*Hymenolepsis*〉),首尾蚴(原尾蚴)(procercoids)和裂头蚴(全尾蚴)(plerocercoids)(如假叶目绦虫〈*Pseudophyllidea* cestodes〉的裂头属〈*Diphyllobothrium*〉)。人类吃了食品或水中污染的虫卵,即可成为中间宿主,如棘球蚴病(包虫病)(echinococcosis)时,直接来自动物组织中裂头蚴者亦偶见,如裂头蚴病(sparganosis)。

绦虫的**终末宿主**是肉食或杂食类哺乳动物,因吃中间宿主未经熟制的组织中幼虫而受染。幼虫在消化道接触胃酸和胆盐后,即脱囊而出,在肠腔内发育为成虫。成虫有两部分,即与肠壁贴附的**头节**(scolex)和由发育中节片(proglottides)长链构成的**链体**(stroblia)。雌雄同体的节片产生大量传染性虫卵,以游离方式或封存在寄生虫体节内,随宿主大便排出。肉食动物是因为吃了中间宿主有包囊侵染的组织(如鱼、猪肉、牛肉)而被感染,以后即由包囊发育为肠内绦虫。

人类是阔节裂头绦虫(*D. latum*)(鱼绦虫)和牛肉绦虫(无钩绦虫)(*T. saginata*)严格意义上的终末宿主。这些成虫不进入人体组织,引起的临床症状也微不足道。而对细粒棘球绦虫(*Echinococcus granulosus*)(包虫病,棘球囊病〈hydatid cyst disease〉)、多房型棘球绦虫(*E. multilocularis*)(泡状囊肿病〈alveolar cyst disease〉)、多头绦虫(*T. multiceps*)(多头绦虫蚴病〈coenurosis〉)和迭宫属(*Spirometra*)绦虫,人类则是仅有的中间宿主。它们在人体发育为幼虫囊肿,引起明显的组织损害。

但有两点例外需要提出。首先是感染猪肉绦虫(有钩绦虫)(*T. solium*)的病人,可能感染幼虫包囊(囊尾蚴病,cysticercosis),也可能感染成虫(猪肉绦虫),也可能二者兼备。其次,短小绦虫即短膜壳绦虫(*Hymenolepis nana*),从卵到绦虫都可在同一人类宿主体内完成,因此短膜壳绦虫可以在人际间直接传播,患者也能通过体内自体感染(internal autoinfection)而使绦虫负荷量大为增加。但对其他所有绦虫来说,只有不断接触被虫卵污染或幼虫侵染的食品与水,才能使体内绦虫负荷增加。

肠道绦虫感染

阔节裂头绦虫

阔节裂头绦虫(*D. latum*)是感染人类的最大寄生虫,长度可达10 m,因吃熏制或未熟淡水鱼制品(如日式料理冷饭团〈sushi〉、生鱼片〈sahima〉、腌泡酸鱼〈ceviche〉)而受染,绦虫在3~6周内发育成熟,可以生存到20年。世界很多地区都有流行(居民受染率可达2%);流行灶区见于斯堪的那维亚湖区及三角地、俄罗斯、日本、欧洲、智利和北美。未经处理的污水对淡水水体的污染,可使阔节裂头绦虫感染的风险增加,但当地另类终宿主如狐、狼、貂、熊的感染,

表 401-1

人类常见绦虫感染

绦虫	人体发育阶段	常用名	病理	治疗
阔节裂头绦虫	成虫	鱼肉绦虫	恶性贫血	氯硝柳胺 吡喹酮
短膜壳绦虫	成虫	短小绦虫	罕有症状	氯硝柳胺 吡喹酮
牛肉绦虫	成虫	牛肉绦虫	罕有症状	
猪肉绦虫	成虫	猪肉绦虫	罕有症状	氯硝柳胺 吡喹酮
	幼虫	囊尾蚴病	脑和组织包囊	阿苯达唑 吡喹酮 手术
细粒棘球绦虫	幼虫	包虫病	孤立性组织囊肿	手术 阿苯达唑
多房型棘球绦虫	幼虫	泡状囊肿病	多房囊肿	手术 阿苯达唑
多头绦虫	幼虫	囊虫病 多头绦虫蚴病	脑、眼囊肿	手术
似曼氏迭宫绦虫	幼虫	裂头蚴病	皮下幼虫	手术

亦可使传播趋于稳定。

临床表现

感染阔节裂头绦虫的病人，大多皆无症状或症状轻微，且以非特异性症状为主，如软弱、头昏、嗜盐、腹泻、间歇性腹部不适等。有些病人可诉呕吐、腹部剧痛和消瘦。多发性感染病例可能发生胆道及肠梗阻。约1%～2%阔节裂头绦虫病人发生维生素 B_{12} 明显缺乏，致有巨幼细胞性贫血（megaloblastic anemia）和神经性症候。亦可发生叶酸缺乏。维生素 B_{12} 缺乏是由于绦虫对该物的大量占用，及其对宿主胃肠道维生素 B_{12} 摄取的干扰（尽管胃酸和内因子生成都是正常的）。老人中维生素 B_{12} 缺乏最为常见；膳食中维生素摄入量较低、绦虫数量多和寄居空肠近端的绦虫，更易发生维生素 B_{12} 缺乏。体质虚弱的宿主，神经并发症可极广泛，从末梢神经病到严重联合性变性（combined degeneration）皆可发生（第458章）。

诊断

诊断阔节裂头绦虫，须由大便中发现有盖虫卵（65 μm×45 μm 大小）。发现节片的机会较少，因为体节在肠内迁徙过程中会发生变性。

治疗

治疗可用氯硝柳胺（niclosamide）或吡喹酮（praziquantel）（表401-2）。维生素 B_{12} 缺乏严重者，应注射 B_{12} 迅速矫治。

预防

在流行区不吃熏制或腌制生鱼片，可防鱼肉绦虫感染。包囊可由烹饪（56℃以上3分钟）及冷冻（-20℃ 24小时）杀死。

短膜壳绦虫（微小绦虫）

短膜壳绦虫（*Hemenolepis nana*）即微小绦虫（dwarf tapeworm）多见于气候温暖、干燥处，流行于南欧和东欧、亚洲、非洲、中美及南美，澳大利亚等处。这是人类唯一无需中间宿主参与的绦虫。虫卵在小肠孵出，释出六钩蚴（oncospheres）钻入黏膜绒毛。4～5天后，育成的似囊尾蚴（cysticercoids）溃出绒毛，即以头节附着于回肠内壁，经10～12日发育成熟。成虫也很小，长约25～40 mm，宽约1 mm。体内（小肠内）即可发生自体感染，亦可在体外经粪－口途径引起严重感染。但是随着时间的推移，对感染也会发

表 401-2

肠道绦虫感染的治疗

	氯硝柳胺	吡喹酮
剂量		
成人	2 g(4片)	10~12 mg/kg(各年龄组)
儿童(>34 kg)	1.5 g(3片)	(短膜壳绦虫 25 mg/kg)
儿童(11~34 kg)	1 g(2片)	
用法	多数绦虫皆可1剂顿服;药片须先充分嚼碎再咽下,以发挥完全功效;短膜壳绦虫为7日疗法,儿童于第2~7日剂量酌减	各种绦虫皆可用1剂疗法,重度短膜壳绦虫感染可在7日后复治1次
副作用	恶心、呕吐、腹痛、腹泻、嗜睡、头昏、头痛、瘙痒	轻微但甚常见,如头昏、肌痛、恶心、呕吐、腹痛、腹泻等
孕妇	尚未发现有致畸作用;如需用药应属安全;鉴于猪肉绦虫感染时自体感染所致囊尾蚴病的危险,治疗不应迟延	

生免疫调节,而使短膜壳绦虫感染自行清除。在被监管者、营养不良及免疫缺陷者中,更易发生严重感染。

临床表现

短膜壳绦虫的临床表现轻重不一,如腹泻、纳差、腹痛、苍白等。与泡性角膜结膜炎(phlyctenular keratocojunctivitis)有统计学联系的报道,估计是对感染的免疫反应所致。

诊断

诊断短膜壳绦虫,须由大便检出有典型双膜的30~47 μm虫卵,但一般皆无体节发现。

治疗

治疗可用氯硝柳胺或吡喹酮(表401-2)。与其他绦虫感染的治疗比较,治疗短膜壳绦虫,氯硝柳胺疗程须更长,吡喹酮剂量要更大,因其幼虫(似囊尾蚴)相对耐药。由于回肠中残留的活蚴以后可能再次出现,故重度感染者应在初次治疗后10~14日再作复查和复治。

预防

短膜壳绦虫很易在人际间传播,故控制感染须强调个人卫生和洗手。集体化疗亦可用于地方性流行的控制,尤其适用于封闭性群体中。

牛肉绦虫

牛肉绦虫(*Taenia saginata*; beef tapeworm)在世界各地养牛区广泛存在。如以流行率>10%为地方性流行灶区,可见于俄罗斯南部各共和国、近东以及中非和东非。世界其他地区较为少见,但在欧洲、东南亚和南美,流行率亦可达0.1%~5%。因吃受染牛肌肉组织中囊尾蚴而被感染。吃凉拌菜如鞑靼式生拌牛肉末(steak tartare)、未熟牛排(rare steak)、半生烤羊肉串(shish kebabs)等,是北美游客在疫区受染的常见原因。

临床表现

牛肉绦虫感染可在少数(约1/3)患者中引起软弱和腹部轻度不适之类非特异性症状。由于牛肉绦虫的节片能活动,故如进入阑尾、胰管或胆管引起梗阻,可能引起急腹症症状。活动性节片移出肛门到达皮肤或衣服,或看到节片在粪便中活动,可能造成精神不安,也是常见的初发症状。

诊断

诊断绦虫病最快捷的方法是检查大便,注意肛周有无绦虫节片和虫卵。但牛肉绦虫和猪肉绦虫的虫卵,从形态上无法区分,故确诊尚须对节片的病理检查,或作DNA杂交。不过实际上由于猪肉绦虫病人有自体感染囊尾蚴病的可能(见下文),而绦虫病的药物治疗又安全可行而疗效极高,故无需等到感染绦

虫种属鉴定回报,即可治疗。

治疗

治疗牛肉绦虫可用吡喹酮或氯硝柳胺(表401-2)。二者清除感染皆极有效,无需特殊制剂或导泻。治疗后头节即在消化道内消失,再随大便排出。虽然以当前所用高效药物,已无需收集头节,肯定虫头排出无误,但头节被消化破坏,也使绦虫感染的具体种属临床诊断受到限制。

预防

预防牛肉绦虫须不吃含半生及生牛肉的食品。鱼肉绦虫56℃制作5分钟或-20℃冷冻7~10日,即可破坏传染性幼虫。

猪肉绦虫

猪肉绦虫(*T. solium*;pork tapeworm)对人类的感染有两种形式。吃含中间包囊的半生猪肉,可致肠道猪肉绦虫病;吃虫卵则是在人体组织发生中间包囊(后者即**囊尾蚴病**〈cysticercosis〉,在组织绦虫感染一节中有更详讨论)。自体感染也是可能的,最可能是通过粪-口途径发生,因此一个病人既可有成虫,又可有组织囊尾蚴。猪肉绦虫感染流行于墨西哥、中南美、非洲、佛得角群岛、南欧、东南亚和菲律宾等地。美国和加拿大所见感染,大多为以上地区的移民。

临床表现

猪肉绦虫较短(3 m),但一旦在人类空肠立足,可能生存数十年。绦虫感染一般无症状或症状轻微,如轻度非特异性腹部不适等。与牛肉绦虫节片可动不同,猪肉绦虫体节不活动,也不会引起梗阻。

诊断

诊断肠道猪肉绦虫感染是检查大便虫卵和体节。由于虫卵形态学特征与牛肉绦虫无异,故种属鉴定须检查头节或节片。便样和节片处置须加小心,以防意外吞吃虫卵获致囊尾蚴病。

治疗

治疗猪肉绦虫可用氯硝柳胺或吡喹酮(表401-2)。诊断一旦成立,并已排除同时伴有中枢神经系统(CNS)和眼囊尾蚴病,即应尽快给予治疗,以防自体感染酿成囊尾蚴病。治疗同时存在的囊尾蚴病疗程及用药皆须加强,另于组织绦虫感染一节中讨论。

其他肠道绦虫

其他偶亦感染人类的绦虫如犬复孔绦虫(*Dipylidium caninum*)和啮齿类动物的缩小膜壳绦虫(*Hymenolepis diminuta*)。二者皆以儿童最为常见,因误食蚤或其他虫媒体内中间形式幼虫而受染。症状一般皆甚微。诊断为大便检查,治疗可用常规量氯硝柳胺或吡喹酮。

组织绦虫(包囊)感染

棘球蚴病(包虫病)

世界各地牧区,人类棘球蚴病(echinococcosis)发病率和死亡率皆甚明显。人类"棘球蚴"(hydatid)和"泡状"(alveolar)包囊病的病原体,是细粒棘球绦虫(*Echinococcus granulosus*)和多房型棘球绦虫(*E. multilocularis*)的中间形式幼虫。

像其他绦虫一样,棘球蚴属绦虫也有中间宿主和终宿主。狗及其他犬类动物是棘球蚴的终宿主。感染绦虫的动物,从粪便排出虫卵,污染环境。牧区和饲料受染,中间宿主包括人类以及羊群、骆驼、马等即可能吞食细粒棘球绦虫的虫卵,鼠类及其他小啮齿动物则吞食多房型棘球绦虫。最后终宿主肉食动物吞食中间宿主的含棘球蚴或泡囊的肉或脏腑(下水),即完成其传播生活史。囊内原头节(protoscolices)在狗肠腔内发育为含卵的成熟绦虫。由于棘球蚴包囊内有一生发层(germinal layer),能以无性出芽方式产生多个内部"子囊"(daughter cysts),因此吃进一个大包囊的狗,可能感染十多条绦虫。绦虫发育成熟后,一条感染深重的狗1周内排出的传染性虫卵足可污染10公顷以上土地。

世界多数地区的殡葬习俗,使得人类成为棘球蚴传播的“死端”,即人类感染在当地生态系统中,不再把传播延续下去。虽然如此,由细粒棘球蚴而意外获致的棘球囊病(hydatid cyst disease)和侵袭性更强的泡状囊肿病(alveolar cyst disease),仍不失为少数(但数量仍甚可观)感染者的严重甚至致死性病变。

流行病学

发达和发展中国家牧区,细粒棘球蚴都很常见。放牧羊群使得狗成为人类宠物或得力助手,发生棘球蚴病的风险也最高。直到不久以前,棘球蚴病在澳大利亚、新西兰、阿根廷、智利、爱尔兰、苏格兰、巴斯克地区①、地中海沿岸和整个中欧,仍很常见。目前流行率最高的地区是肯尼亚西北的图尔卡纳(Turkana)和桑布鲁(Samburu)地区。游牧民众由于卫生习惯很差,细粒棘球蚴的家庭及野外传播一直延续下来。中亚、墨西哥、美国和南美也偶有棘球蚴病传播。

多房型棘球绦虫所致泡状囊肿病通常由野生动物如狐、野犬传播,见于美国、加拿大和前苏联北极地区,以及欧洲和土耳其的农业地区。

临床表现

人类棘球坳病是由于发育中六钩蚴血行侵袭进入肝(50% ~70%)、肺(20% ~30%)及其他脏器所致。随着六钩蚴的发育成熟,在组织内向心性增长(细粒棘球蚴)或向宿主周邻组织扩张性增长(多房型棘球绦虫)。在此过程中,多数感染者皆无症状,可能要经过5~20年的增长,囊肿才能达到引起症状的程度(3~15 cm)。发生症状时,具体表现视所在解剖部位以及局部炎症、继发细菌感染、梗阻和局部质块效应等情况而异。棘球囊病时,增长的囊肿由宿主免疫反应形成的纤维囊包围。在此原发单房囊肿内,由生发层通过无性芽生,长出多个含原头节的子囊。泡状棘球囊病时,囊肿未与周围组织充分分开,可能发生外侧芽生和恶变样生长(包括子囊向远隔部位转移)。

显症性肝棘球蚴病患者,可诉腹部不适及右上腹部有一包块。囊肿内容逸入腹腔或胸腔,可致发热、荨麻疹及严重过敏反应。胆道系统受累,子囊进入胆总管,间歇性梗阻的临床和生化表现有如胆总管结石。显症性肺棘球囊病时,可有咳嗽、咯血和胸膜炎症状。囊肿自发破裂,可在胸内播散,或由支气管排出子囊。无论囊肿在肺还是在肝,都可合并细菌感染而以急性脓毒感染和候出现。棘球蚴侵入脑内,表现为起病缓慢的质块效应、脑积水并常有癫痫发作。骨受累时常不形成单独的包膜,而是对骨皮质的局限性侵蚀,引起病理骨折。

显症性泡状囊肿病最常发生在肝,表现为右上和上腹部轻微隐痛。肝肿大及梗阻性黄疸症候亦可有之。有时肺和脑的转移性损害最初是由局部炎症或质块效应(mass effect)而发生症状的。

诊断

实验室检查可见嗜酸性粒细胞明显增多,但非经常如此(约见于30%病例)。棘球囊病时,放射线和超声检查可见典型无血管性大囊肿,并有符合子囊的内部结构。发现囊壁钙化,高度提示棘球囊病。鉴别诊断包括血管瘤、转移癌、远处细菌性或阿米巴性肝脓肿等。确定感染可作血清学试验(敏感性60% ~90%,视所用试验方法而定)。所需试材已有商品供应,或与美国疾控中心(CDC)联系(通过当地州卫生部门)。直到不久以前,还不主张对囊肿进行封闭性穿刺进行诊断,因为囊内容逸出,可能引起严重变应反应,并可造成子囊的转移性蔓延。但近来已有临床报告,CT引导下细针头棘球囊穿刺用于诊断获得成功。穿刺后立即注入乙醇,杀死活的原头节,副作用甚少,随访扫描可见囊肿明显回缩。

多房棘球绦虫所致泡状囊肿病(多房型棘球蚴病)时,放射线和超声影像上常与肝癌相似。确诊可能须做血管造影或手术时开放性活检。手术时须注意防止子囊的转移性播散。

治疗

无症状的稳定而钙化囊肿无需特异治疗,但须在数年中通过系列影像监护,肯定在向良性转归。如技术上无困难,有症状的扩张性或感染性囊肿最好完整切除,切除前注意隔离和杀死囊肿,以防二次传播。手术中是否注入杀虫剂,尚有争议,因为有些病人以后可因肝囊肿与胆系统沟通而致发生硬化性胆管炎

---

①Basque country,法国西南端比利牛斯山西部的古老居民区。——译者

的晚期并发症。单由围手术期药物治疗，即可防止手术时的子囊蔓延。如在术中应用杀囊肿剂，可用高渗盐水（每升25～30 g）或其他杀虫剂（如乙醇）。碘附（强力碘）（iodophor）及甲醛注入则应废止。手术切除应包括周密修复胆道和肠瘘，术后应对囊肿床广泛引流，以防囊液聚集，继发细菌感染。泡状囊肿病可能要作广泛切除，即切除整个肝叶或肺，甚至包括器官移植，以清除一切囊肿物。

很多病人的显症性棘球囊肿无法切除。这些病例可长期服药根治，或取得姑息性效果，抗蠕虫药甲苯咪唑（mebendazole）40 mg/（kg·d）3次分服共6～12日；或阿苯达唑（albendazole）400 mg 每日2次28日为一疗程，共1～8疗程，两次疗程间有14～18天停药休息期。[1]虽然多数病人都有一些进步，但治愈率低（<33%），特别是对复发性或肝外或肺外囊肿的困难病例。由于药物疗法收效有限，故每个病人都应以内、外科疗法联合处理。

超声或CT引导下经皮穿刺抽吸、注药和再穿刺抽吸（PAIR术）是介人性很小的治疗选项，很多不能手术的腹内和骨的棘球囊病，都以此法成功控制。同时进行抗蠕虫治疗，可使PAIR期间发生扩散的风险大为减少，当然还要做好一旦发生过敏反应及时治疗的准备。

囊尾蚴病

囊尾蚴病（cysticercosis）是人体组织感染猪肉绦虫的中间包囊形式，因吃被虫卵污染的食物而获致此症。在拉美、印度、亚洲、印度和非洲某些流行区，感染率约5%～25%。由于囊尾蚴病可能发生危及生命的并发症，因此临床意义比肠道猪肉绦虫病更为重要，特别是涉及CNS、眼、心脏及其他生命器官的囊尾蚴病时。

临床表现

临床表现决定于感染囊肿的部位和数量。囊尾蚴为囊状含液囊肿，有一内陷的原头节，周围常为宿主产生的致密纤维性包膜。人类感染常为多发性，每个0.5～2 cm，分布遍及全身。很多病人都无症状或极轻微。但显症性**神经囊尾蚴病**（neurocysticercosis）（即脑囊尾蚴病，波及眼与脊髓）则须给予关注。由于此症可能致死，来自流行区的人，如有神经、认知或人格障碍出现，都应想到神经囊尾蚴病的可能。本病诊断已因CT扫描和MRI的应用而大为便捷，二者诊断CNS囊尾蚴病敏感性都很高。CNS受累时，全脑和脊髓分布的囊尾蚴平均约10个。这些囊肿可以处于不同的发展阶段。症状一般是行将死亡的较老囊肿引起的，它们已失去渗透调节作用，释出抗原性物质，促使宿主发生明显炎症反应。

就处理而言，神经囊尾蚴病可以分为6种不同症候。感染后立即发生的**急性侵袭期**症候，表现为发热、头痛和肌痛，末梢血象为嗜酸性粒细胞增多。重度感染时，此期可发生"囊尾蚴脑炎"症候，而使患者陷于昏迷，病情迅速恶化。对此应以抗炎药严加治疗。囊尾蚴形成后，CNS **实质性囊尾蚴病**（约见于50%病例）可有癫痫发作、智力障碍和人格改变等发生。围绕囊肿的肿胀或炎症所致压迫，可引起局灶性神经缺失、脑水肿和脑积水等症候。癫痫发作可以是局灶性的（Jackson型），与皮质具体受累部位有关；亦可为全身性。**蛛网膜下囊尾蚴病**（约见于30%病例）常伴有脑脊液（CSF）流通受阻，致因颅内高压而有呕吐、头痛和视力障碍。感觉改变如冷漠、遗忘、幻觉、情感改变等。像其他类型颅底脑膜炎一样，脑底囊尾蚴周围炎症亦可使脑动脉发炎破坏，造成间歇性缺血或卒中。**脑室内囊尾蚴病**（约见于15%病例）由于所在部位关系，是最难诊断和治疗的。显症性囊肿以第4脑室最为常见，在此可使流出道受阻、颅内压增高而无偏侧性病征。有一种侵袭型脑室性神经囊尾蚴病，即葡萄状囊尾蚴病（racemose cysticercosis），常侵害基底池。据报道此型囊尾蚴病最常见于青年妇女，多发性囊肿在大脑和脑底迅速蔓延。孤立性囊肿所致症状可能缓解，但基底池囊尾蚴病如不治疗，一般都是进行性，病情每况愈下。**脊髓囊尾蚴病**可表现为脊髓受压、神经根病、横贯性脊髓炎或脑膜炎，视受累部位而定。**眼囊尾蚴病**表现又有不同，可因虹睫炎、玻璃体混浊、视网膜炎或网膜脱离而致眼痛、盲点和视力减退。

诊断

确诊囊尾蚴病须由组织囊肿处取材活检，但根据曾在疫区居住、平片上典型放射线征（软组织中钙化囊肿）或扫描所见（CT或MRI上多发性低密度增强及不增强损害）以及实验室检查的有关改变等，亦可作出疑似诊断。约25%神经囊尾蚴病患者有猪肉绦虫。神经囊尾蚴病时，CSF糖量减低，蛋白总量增高，

淋巴细胞及嗜酸性粒细胞增多(5~500/μL)。血清及CSF酶联免疫吸附法(ELISA)和蛋白质印迹法(Western blot)检测特异性免疫球蛋白M(IgM)和IgG抗囊尾蚴抗体,敏感性75%~100%。这些检查现都可在商业实验室完成,或与疾控中心(CDC)联系(样本须通过州卫生部门转送)。但须注意:抗寄生虫抗体可在感染后持续很长时间,故血清学IgG抗体阳性,只是表明此前接触过绦虫,而不一定是现行活动性病变。神经囊尾蚴病的鉴别诊断包括肿瘤、棘球囊病、血管炎以及慢性真菌和分枝杆菌感染等。

治疗

考虑到囊尾蚴病在世界某些地区的高度流行性,可知大多数囊尾蚴皆无明显症状。位居CNS以外的囊肿如有症状,最好是手术切除,因为这样可以确保囊肿完整清除。

非活动性也无症状的神经囊尾蚴病无需治疗,可做前瞻性随访。**活动性神经囊尾蚴病**则肯定应予治疗,但手术可能有风险,或有技术难度。对大多数脑实质囊肿而言,最佳治疗是抗惊厥剂控制癫痫发作,必要时抗炎剂量皮质类固醇减轻脑内炎症。据安慰剂对照试验,[2,3]特异性抗寄生虫治疗在促使这些病人的症状消失上,一般无何助益。但对脑实质外神经囊尾蚴病(即脑室或蛛网膜下病变),抗寄生虫疗法能限制感染发展,减少并发症的发生。这类病例在以皮质类固醇控制局部炎症的同时,尚须抗寄生虫治疗结合对脑积水的处置,抗蠕虫治疗推荐吡喹酮(50~100 mg/kg 3次分服共30日)或阿苯达唑[10~15 mg/(kg·d)共8日]。但药物疗法仍在发展中,因此应先检索新文献,再为定夺。治疗停止后,每1~3月应作一次断层扫描,以保证切实收效。如病变仍有发展,可换药再做一个疗程的药物治疗,以提高疗效。

抗寄生虫治疗前,应先对眼受累情况作一周密检查。因为接受治疗的病例中,约20%病例药物治疗开始后,囊肿所在部位炎症还会加剧。须知系统性抗炎药物对寄生虫所致眼内炎症并无良效,故在眼囊尾蚴病(约占神经囊尾蚴病的20%)得到手术治疗的控制前,不应进行药物治疗。

多头蚴病

作为狗绦虫的多头绦虫(*Taenia multiceps*)和链形多头绦虫(*T. serialis*),幼虫期可以引起另一种(也更常见的)组织囊尾蚴病,损害常为孤立性,活检时病理改变与猪肉绦虫的囊尾蚴不同。常侵害眼,治疗目前还只有手术。

裂头蚴病

裂头蚴病(sparganosis)是猫及其他肉食动物的绦虫:迭宫属(*Spirometra*)绦虫幼虫期(裂头蚴,plerocercoids)所致组织绦虫感染。人类受染是由于误食受染水蚤(剑水蚤属,*Cyclops*),误食受染动物(爬虫、鸟类、哺乳动物等)的生肉,或为皮肤与受染生肉接触(如贴敷皮肤或眼的民间疗法)等原因。幼虫通常在肠黏膜下或皮肤内形成囊肿。但有时亦可侵入眼或CNS,而在成囊处引起明显炎症性病理改变。有时还可通过外侧芽生而向周邻组织增生,是为**增殖裂头蚴**(spargenum proliferum)。治疗裂头蚴病,首选乙醇注射或手术切除,因为有限经验显示药物治疗无何效益。

A级论证文献

1. Keshmiri M, Baharvehdat H, Fattahi SH, et al. Albendazole versus placebo in treatment of echinococcosis. Trans R Soc Trop Med Hyg, 2001, 95: 190-194.
   阿苯达唑治疗棘球蚴病与安慰剂的比较。
2. Carpio A, Santillan F, Leon P, et al. Is the course of neurocysticercosis modified by treatment with antihelminthic agents? Arch Intern Med, 1995, 1982-1988.
   有关抗蠕虫治疗能否影响神经囊尾蚴病病程的研究。
3. Salinas R, Counsell C, Prasad K, et al. Treating neurocysticercosis medically: A systematic review of randomized, controlled trials. Trop Med Int Health, 1999, 4: 713-718.
   神经囊尾蚴病药物治疗随机对照试验的系统复习。

推荐阅读

Carpio A. Neurocysticercosis: An update. Lancet Infect Dis, 2002, 2: 751 – 762.
神经囊尾蚴病近况综述。

Koch S, Bresson-Hadni S, Miguet JR, et al. For the European Collaborating Clinicians: Experience of liver transplantation for incurable alveolar echinococcosis: A 45 – case European collaborative report. Transplantation, 2003, 75: 856 – 863.
肝移植治疗45例难以根治的多房型棘球蚴病的分析,本文是代表欧洲协作组提出的研究报告。

Schantz PM. Echinococcosis. In Guerrant RL, Walker DH, Weller PE (eds). Tropical Infectious Diseases: Princioles, Pathogens & Practice. Philadelphia: Churchill Livingstone, 1999, pp 1005 – 1025.
专著:《热带病原理、病理和临床》中有关棘球蚴病生物学和人类感染的评述。作者是本领域知名专家。

White AC. Neurocysticercosis: Update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and management. Annu Rev Med, 2000, 51: 187 – 206.
中枢神经系统囊尾蚴病的不同临床表现及其流行病学、发病机制、诊断和处理的综述。

WHO. Guidelines for treatment of cystic and alveolar echinococcosis in human. Bull WHO, 1996, 74: 231 – 242.
世界卫生组织就人类棘球蚴病和多房型棘球蚴病的治疗提出的指导意见。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,曹邦清,方嘉庆 校)

第402章

血吸虫病(裂体吸虫病)

Edgar M. Carvalho
Aldo A. M. Lima

定义

血吸虫病(schistosomiasis)(裂体吸虫病)是人类最重要寄生虫病之一,也是发展中国家的一个全球性公共卫生问题。病原是裂体吸虫(血吸虫)属(genu *Schistosoma*)。估计受染人数约2亿,约2000万人已因此病而陷于虚弱困境。

流行病学

侵害人类的血吸虫主要有5种:曼氏血吸虫(*Schistosoma mansoni*),埃及血吸虫(*S. haematobium*),日本血吸虫(*S. japonicum*),刚果血吸虫(间插血吸虫)(*S. intercalatum*),湄公河血吸虫(*S. mekongensis*)。其他偶亦感染人类的有牛血吸虫(*S. bovis*)、羊血吸虫(*S. mattheci*)①和某些鸟血吸虫。不同种属血吸虫不仅生物学上互异,地域分布和致病类型也不尽同。血吸虫病主要发生在农村和城市周边地区。曼氏血吸虫流行于55个国家,包括阿拉伯半岛,埃及,利比亚,苏丹,非洲撒哈拉以南大部分国家,巴西,加勒比群岛部分地区,苏里南,委内瑞拉等。埃及血吸虫流行于中东和非洲大陆大部分地区的53个国家,包括马达加斯加和毛里求斯岛。日本血吸虫流行于中国、印尼和菲律宾,泰国也有报道。刚果血吸虫已在非洲10国报道。湄公河血吸虫(*S. mekongi*)流行于柬埔寨和老挝。

血吸虫病的地方流行性,决定于农村对尿(埃及血吸虫)、粪(曼氏血吸虫、日本血吸虫、刚果血吸虫、湄公河血吸虫)的处理方法,有无合适的中间宿主,以及人类与尾蚴的接触机会。淡水小螺中间宿主,非洲是扁卷螺属(*Biomphalaria*),南美和西印度群岛是光扁卷螺(*B. glabrata*)(澳卷螺属,*Australarbis*)和热带卷螺(*Tropicarbis*)。有些地方血吸虫病流行,可能是由动物贮主维持的,像日本血吸虫即可以感染狗和牛。啮齿类、猿猴、狒狒已有天然感染发现,但它们作为贮主,似无重要流行病学意义。

病原和生活史

血吸虫是复殖寄生虫(图402-1),感染人类的各种血吸虫,虽然形态有别,但也有一些共同因素。雄虫[(0.6~2.2) cm×(2~4) mm]腹侧有一抱雌沟(gynecophoric canal),交配时雌虫[(1.2~2.6) cm×(1~2) mm]即固定在此。成虫居住于肠系膜静脉(曼氏血吸虫、日本血吸虫、湄公河血吸虫和刚果血吸虫),或在输尿管末端和膀胱静脉丛(埃及血吸虫)。在此排卵,开始有性繁殖。虫卵可以停留在肠系膜静脉,困居肠内,逸入肠腔,又随门静脉进入肝脏(曼氏血吸虫,日本血吸虫)。埃及血吸虫卵可能包埋在肠和膀胱,亦可逸入肠及膀胱腔内。粪、尿弃入淡水,虫卵孵出,带鞭毛能活动的毛蚴(miracidia),钻入中间宿主小螺。在小螺体内通过无性繁殖,约经4~7周长成对人类有传染性的尾蚴(cercariae)。离开小螺后,尾蚴在淡水中能生存近72小时。钻入人类宿主皮肤后,尾蚴脱去尾部,即成血吸虫童虫(schistosomula),迁徙至肺,约经6周发育为成虫,降至最终栖息处。尾蚴钻入后5~9周,即有活虫卵排出。血吸虫平均可活5~10年。

①原文为(*S. mathei*),似误。——译者

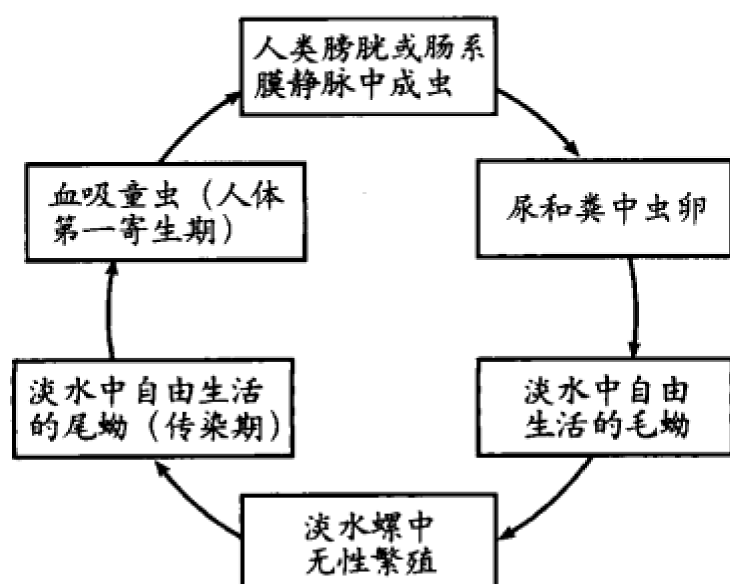


图 402-1 血吸虫生活史。

发病机制和临床表现

血吸虫病的临床表现可分为血吸虫皮炎、急性血吸虫病和慢性血吸虫病 3 种情况。血吸虫皮炎即游泳者痒病(swimmer's itch),主要见于禽类尾蚴钻入并被破坏时。这在人类血吸虫病中虽非常见症候,但亦已发现渐多。血吸虫皮炎是一种致敏现象,因为它发生在过去有过接触的人。尾蚴在皮肤上皮层中破坏,引起急性炎症性反应和水肿,早期为中性粒细胞和淋巴细胞浸润,后期则有嗜酸性粒细胞介入。尾蚴钻入 24 小时后,临床即有瘙痒性丘疹性皮疹发生,约于 2~3 日达到顶峰。

人类血吸虫病的发生机制,主要与虫卵沉积以及成虫与虫卵抗原释出有关。急性血吸虫病(acute schistosomiasis)是开始产卵时发生的,一般是在初期接触后 20~50 日出现。在流行区虽无症状,但对非免疫者,则正在成为常见而重大的临床问题,他们来自城市,第一次在疫区遭受严重感染。炎症反应激烈,表现为促炎细胞因子(pro-inflammatory cytokines)如白介素-1(IL-1)、IL-6 和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)以及循环中免疫复合物等水平增高,并与本病的发病机制有关。生活在疫区的人没有这些临床症候,与机体对免疫反应的调节有关。临床症候如发热发冷,肝脾大,嗜酸性粒细胞增多等,最初是从日本血吸虫感染中报道的,现仍常见,但在巴西所见曼氏血吸虫感染中,有此表现的也在增多。腹泻,不适,消瘦,咳嗽,呼吸困难,胸痛,限制性呼吸障碍,心包炎等,都是此期重要表现。此期病人血清还有 TNF-α 水平增高和免疫复合物水平增高,并与腹痛、腹泻、消瘦以及呼吸与心包症候分别相关。急性病以非疫区居民为多,这是由于疫区母亲向子女转移抗原或独特型(idiotypes),使其发生减少所致。

慢性血吸虫病时的组织损伤,主要是由于虫卵诱导的肉芽肿和以后的纤维化。由于曼氏血吸虫、日本血吸虫、湄公河血吸虫和刚果血吸虫等皆在肠系膜血管栖息,故肠首先受累,虫卵栓塞则使肝继发受累。肠受累的主要症候是腹痛、大便不规律、便中有血;还可能发生结肠息肉病,特别是埃及病例。

肝脾受累是曼氏和日本血吸虫感染时最重要发病原因。但在肝纤维化和门脉高压出现前,患者可无症状。肝纤维化是对进入肝脏的血吸虫卵产生的肉芽肿性反应。曼氏血吸虫感染时的肝纤维化,与感染程度、遗传背景及免疫学反应有关。感染轻重虽与肝病显然有关,但有些人虽只中度感染,可因免疫反应、胶原沉积和遗传因素作用而使纤维化加剧,而有些重度感染者则可以此而起到抑制作用。肉芽肿性反应,涉及 Th_1 和 Th_2 细胞因子。近来发现 HLA Ⅱ类等位基因 DQ B1*0201 与肝脾病变发生概率增高有关。

虫卵释出的酶和抗原,使宿主淋巴细胞致敏,迁移到虫卵沉积处,并动员其他细胞如巨噬细胞、嗜酸性粒细胞和成纤维细胞介入。这些肉芽肿的大小和由此所致纤维化,是构成血吸虫病时慢性纤维-阻塞性损害的主要原因。肝内肉芽肿使门脉血流在肝窦周围运行受阻,引起门脉高压、脾大、食管静脉曲张和门体侧支循环。但因肝细胞灌注尚未减少,故肝功能检查很长时间内仍可保持正常。食管或胃静脉曲张出血可致呕血。这类病例会发生贫血和血清白蛋白水平减低。少数患者因肝脾病变严重而有失代偿性肝病。以后黄疸、腹水及肝衰竭亦可出现。曼氏或埃及血吸虫合并沙门菌属或革兰阴性细菌感染(后者较少),可致长期发热、肝脾大和轻度白细胞增多(嗜酸性粒细胞增加明显)。其他与肝脾血吸虫病有关的并发症如肺动脉高压、肾小球肾炎、幼稚型(infantalism)、脾功能亢进等。因日本血吸虫感染而住院的成人中,约 1.7%~4.3% 有脑血吸虫病。可在感染后 6 周时发生,最常见表现是局灶性 Jackson 癫痫。弥漫性脑炎症候亦偶见。曼氏血吸虫感染时,神经系统受累罕见,主要表现为横贯性脊髓炎(transverse myelitis)。曼氏或埃及血吸虫合并人类免疫缺陷病毒(HIV)感染的情况,在二者都有流行的地区,亦已

发现。虽然血吸虫病患者的免疫反应会因 HIV 而发生改变，但对血吸虫病感染程度及病情轻重，并无明显改变的报道。HIV 阳性血吸虫病患者对吡喹酮(praziquantel)的疗效，与 HIV 阴性血吸虫病患者亦无何不同。

埃及血吸虫感染时，主要受累系统是尿路。虫卵所致急性肉芽肿性反应，早期引起的尿路病变如尿道溃疡和膀胱息肉。慢性病变常见于较老病人，输尿管下端肉芽肿阻碍尿流，引起输尿管积水和肾盂积水。此期还可发生膀胱纤维化和钙化。受染者约 50% ~ 70% 有血尿、排尿困难或尿频。检查可见蛋白尿和血尿。放射线检查可见肾盂积水，输尿管积水、狭窄、扩张、变形、钙化、结石，膀胱钙化、息肉，容量减少、膀胱壁收缩紊乱以及膀胱颈纤维化所致膀胱扩张等。埃及血吸虫流行区，看膀胱鳞状细胞癌发生增高的报道，但肿瘤发生机制仍未明了。埃及血吸虫卵有时在肺内发现，以后引起局灶性肺动脉炎和肺动脉高压。

血吸虫感染群体中，感染程度在生后 20 年内加重，儿童时期虫量积累，以后渐见下降。通过化疗清除原有血吸虫后，检查复感程度，更易看出幼儿对复感的易感性。年龄较大的人虽然与虫卵的接触机会也较少，但他们感染程度减低，部分是由于获得了抵抗力。IgE 介导的 Th_1(干扰素 γ, IFN-γ) 和 Th_2 型免疫反应，可能都与对复感的抗拒性有关。在埃及血吸虫感染群体中，IgE 随着年龄的增长而增加，作用于成虫抗原的 IgE 抗体则与以后复感程度较轻有关。另从接触曼氏血吸虫的肯尼亚人和巴西人中，发现 IgE 水平或 IgE:IgG_4 之比增高，与对复感的抗拒性也有类似联系。发现 Th_1 型免疫反应可能也对曼氏血吸虫感染有保护作用，是从免疫学研究得到的，他们虽与污染水高度接触，但大便检查仍为阴性。这些人在曼氏血吸虫膜浸液作用下，产生的 IFN-γ 增多。还已发现控制曼氏血吸虫感染程度的主要共显基因 *SM1*。*SM1* 已定位于染色体 5q31 ~ 5q33，与几个调节免疫反应的基因贴近，包括 CSFIR(集落刺激因子-1 受体)、GM-CSF(粒细胞 - 巨噬细胞集落刺激因子)、IL-3、IL-4、IL-5、IL-13、IRF1(免疫调节因子-1)和一个调节 IgE 水平的基因座，说明遗传因素可能对血吸虫感染的易感性和抗拒性有重要影响。

诊断

确诊血吸虫病，须由大便、尿或活检(一般由直肠)发现虫卵(表 402-1)。了解疫水接触史及临床症状，也是确诊的重要步骤。由于血吸虫卵可能数量很小，应作沉淀浓集。一切来自大便、尿及组织的虫卵，都应在高倍镜下，由封闭毛蚴排泄管细胞纤毛活动确定其活力。治疗收效后或自然死亡的虫卵，还可存在很长时间。但如只有死卵存在，即无需治疗。由于感染程度与发病率有关，故须做定量检查。曼氏血吸虫和日本血吸虫可用加藤(Kato)厚片法，轻度感染可作直肠活检。慢性曼氏、日本血吸虫感染时，有时可由肝切片中发现虫卵而作出肝病的诊断。超声检查能确定肝纤维化程度。诊断湄公河血吸虫和刚果血吸虫，可由大便检查虫卵。

尿中检查埃及血吸虫卵，可直接镜检或用浓集法。

表 402-1

血吸虫病的诊断

血吸虫	虫卵	诊断
埃及血吸虫	主要在尿中，亦可由大便及直肠活检时发现 虫卵 143 μm ×50 μm；梭形，前圆，向后渐细为锥尖	中午留尿(此时有卵排出)，可能须留不止一份尿样 直接检尿，或取 10 mL 尿样先经微孔滤膜滤器过滤后镜检 可疑病例尿检正常可作直肠活检 血清学检查诊断早期及轻度感染
曼氏血吸虫	虫卵 155 μm ×66 μm；卵圆形，外侧有长刺	留便检虫卵 定量检查可作加藤(Kato)厚膜涂片法 直肠活检及血清试验用于大便阴性特别是轻度感染病例
日本血吸虫	虫卵在大便中，89 μm ×67 μm，卵圆或圆形，外侧有短刺(有时为弯刺)	留便检虫卵 加藤厚片法(定量检查) 直肠活检用于轻度感染，特别是非一般表现时(如脑血吸虫病)
湄公河血吸虫	虫卵在大便中，60 μm ×32 μm，比日本血吸虫卵小	留便检虫卵
刚果血吸虫	虫卵在大便中，180 μm ×65 μm；末端有刺	留便检虫卵

应在虫卵排出高峰的中午留尿送检。轻度感染和尿检阴性时,可作直肠活检。一旦做出埃及血吸虫感染的诊断,超声探查尿路病变即不可少。埃及血吸虫病膀胱癌发生率增高,故须加强肿瘤监测。现在已有几种血清学试验,可以检测血吸虫抗原的IgM、IgG和IgA抗体。血清学检查对急性感染的诊断甚为重要,因为急性感染的症状皆非特异性,而大便中检查虫卵可能要到慢性感染时。急性期主要是抗虫卵抗原的IgA抗体和作用于钥孔蝛血蓝素(keyhole limpet hemocyanin〈klh〉)的IgM和IgG抗体增高。鼠软体动物火山透孔螺(*Megathura crenulata*)与血吸虫童虫表面的糖表位(carbohydrate epitopes)相同。

血清和尿中抗原定量,是诊断血吸虫感染的另一方法。但轻度感染(即每克大便中虫卵数<100)时,此法检查的敏感性减低。此外还可用于血吸虫化疗收效的监测。早到治疗10日,抗原水平即可明显下降或转为阴性。

治疗

化疗是控制和治疗血吸虫病的主要方法。现有3种药物可供选用,即美曲膦酯(敌百虫)(metrifonate)、莫沙尼喹(oxamniquine)和吡喹酮(praziquantel),都已进入世界卫生组织(WHO)主药名单。吡嗪异喹啉衍生物的吡喹酮,尤为血吸虫病的首选药物,原因有四:对各种血吸虫和绦虫皆高度有效;无严重短期和长期副作用;可作1剂口服疗法;而价格又较低廉。

治疗曼氏或埃及或刚果血吸虫的常规推荐疗法是40 mg/kg 1剂疗法。治疗日本血吸虫感染,建议总量60 mg/kg 2~3次分服,1日服完。湄公河血吸虫须以60 mg/kg治疗两次。按以上方法治疗,报道的治愈率埃及血吸虫为75%~85%,曼氏血吸虫63%~85%,日本血吸虫80%~90%,刚果血吸虫89%,曼氏与埃及血吸虫双重感染为60%~80%。

吡喹酮耐受良好,对各年龄组和不同临床类型患者皆有效,包括已有晚期肝脾病变的患者(曼氏血吸虫)、脑血吸虫病(日本血吸虫)和有神经症候(曼氏或埃及血吸虫)的病例(可能须加皮质激素)。但吡喹酮的预防作用甚低,影响高流行区的应用。还有几份报告指出治疗后仍有血吸虫持续排出,引起人们对发生耐药性的关注。

吡喹酮对血吸虫的作用可归纳为3点,即肌肉收缩;外皮损害(空泡形成和起疱);代谢改变(葡萄糖摄取、乳酸排出及糖原含量减少)。吡喹酮作用还与免疫系统有关。有几项研究指出:吡喹酮对虫体表面抗原的诱导,可使其成为免疫反应的作用靶。

吡喹酮和莫沙尼喹最常见的副作用是在胃肠方面,如腹痛或腹部不适、恶心、呕吐、食欲不振、腹泻等,约见于50%病例,但一般皆能充分耐受。其他副作用为中枢神经系统(头痛、头昏、嗜睡)和皮肤(瘙痒、皮疹)方面,或为非特异性(发热、疲惫)。动物研究证明吡喹酮毒性极低,目前尚无基因中毒风险报道。总之,综观现有大量研究经验,可以肯定吡喹酮是耐受性极佳的药物,需要的医疗监护极小,因此尤其适用于集体化疗。

通过集体化疗,虽已使感染程度和发病率减低,但提供清洁水源、施用灭螺剂和适当卫生设施,仍是控制血吸虫感染所必需的。

推荐阅读

Appleton CC, Mbaye A. Praziqantel——quality, dosages and markers of resistance. Trends Parasitol, 2001, 17: 356-357.

讨论非专利药吡喹酮研究新成果,认为整个非洲都可选用本品,对本品剂量和耐药性标志研究的新进展亦有评述。

Barsoum RS. Schistosomiasis and the kidney. Semin Nephrol, 23: 34-41.

血吸虫病能引起肾小球肾炎,纤维化,下尿路钙化,还可成为膀胱的癌前损害。

de Jesus AR, Silva A, Santana LB, et al. Clinical and immunological evaluation of 31 patients with acute *Schistosomiasis mansoni*. J Infect Dis, 2002, 98-105.

作者等对31例急性曼氏血吸虫病的研究证明:有些免疫标记与特定临床症候有关。

Magnussen P. Treatment and re-treatment strategies for schistosomiasis control in different epidemiological settings: A review of 10 years' experiences. Acta Trop, 2003, 86: 243-254.

不同流行病学情况下,吡喹酮治疗和复治血吸虫病的经验证明:只需简易而费用低廉的尿、便筛查,即能进行有效治疗。

Pearce EJ. Progress towards a vaccine for schistosomiasis. Acta Trop,2003,86:309 - 313.
报道一种正在进行2期试验的血吸虫病疫苗。

Richter J. The impact of chemotherapy on morbidity due to schistosomiasis. Acta Trop,2003,86:161 - 183.
早期化疗可使血吸虫病病理改变恢复的概率增加。

Stephenson I, Wiselka M. Drug treatment of tropical parasitic infections: Recent achievements and developments. Drugs,2000,60:985 - 995.
热带寄生虫病药物治疗的进展,对血吸虫病,重点讨论已被广泛应用的吡喹酮,对耐药性的出现亦甚关注。

Utzinger J, Keiser J, Shuhua X, et al. Combination chemotherpy of schistosomiasis in laboratory studies and clinical trials. Antimicrob Agents Chemother,2003,47:1487 - 1495.
血吸虫病联合化疗的实验研究和临床试验。

World Health Organization. The Control of Schistosomiasis. Technical Report Series 728. Geneva, World Health Organization,1993,pp 1 - 86.
世界卫生组织有关血吸虫病流行病学、发病率和控制方法的通报,对疫区控制规划及控制发病方法亦有重点讨论。

(王贵才,郭聚甫 译;曾汉英,曹邦清,方嘉庆 校)



第 403 章

肝、肠和肺吸虫感染

Adel A. F. Mahmoud

寄生性吸虫(flukes)属扁形动物门(phylum *Platyhelminthes*),特征是腹背扁平,两侧对称。除血吸虫外,所有有临床意义的吸虫都是雌雄同体(hermaphrodite)。成虫形态如叶片,有两个凸显的吸盘(suckers),一在前,另一在腹侧。吸盘是附着器,帮助成虫固定在终宿主(definitive host)体内脏器的栖息处。扁虫的典型生活史涉及两个、三个甚至更多宿主;除一个终宿主外,其余都是中间宿主(inermediate hosts)。吸虫的大小、复杂的解剖和抗原结构以及回避驱出的高超能力,都是对终宿主保护机制的挑战。临床有关的吸虫,一般是按成虫在终宿主的主要寄生部位来分类,即包括肝、肠和肺等吸虫(表 403-1)。血吸虫(blood flukes;schistomes)已于上章讨论。

肝、肠、肺吸虫分布遍及全球(表 403-2),肝吸虫流行最广,包括华支睾吸虫(*Clonorchis sinensis*),猫后睾吸虫(*Opisthorchis felineus*)和麝猫后睾吸虫(*O. viverrini*)。肝、肠、肺吸虫形态相似,大小不一(1 mm ~7 cm)。生活史亦相似。虫卵由受染者大便或痰排出。虫卵在外界水中孵育,释出毛蚴(miracidia),寻觅特定小螺为中间宿主,在此经无性繁殖最终释出尾蚴(cercariae)。这是一段自由生存期,但寿命有限,须在植物表面或鱼、蟹组织中成囊,进入囊蚴期(metacercarial stage),即对人类有传染性。人类是因吃生的或制作不当的水生植物或动物而受染。

诊断特定组织吸虫常非易事,须了解感染的地域分布,特定症状和体征,正确鉴定便或痰样中虫卵。近来血清学试验的特异性和敏感性提高,对诊断已有一定程度的帮助。

肝吸虫

有几种肝吸虫对人类有明显发病率和死亡率。其中最常见的是后睾吸虫病(opisthorchiasis)和支睾吸虫病(clonorchiasis)。

后睾吸虫病

人类感染是麝猫后睾吸虫(*Opisthorchis viverrini*)或猫后睾吸虫(*O. felineus*)引起的,为猫、狗和其他食鱼哺乳动物的吸虫。人类因吃第二中间宿主(鲤鱼)中所含囊蚴而受染。囊蚴在十二指肠脱囊,经 Vater 壶腹到达最终栖息处胆管。麝猫后睾吸虫在泰国东北部发生率(表 403-2)已在增加,在特定疫区内受染者已达当地人口的 90%。

表 403-1

人类主要肝、肠和肺吸虫感染

感染	病原体	第二中间宿主	成虫大小(mm)	人体最终寄生处	虫卵大小(μm)
后睾吸虫病	麝猫后睾吸虫 猫后睾吸虫	鲤鱼	(5 ~ 10) × (1 ~ 2)	远端胆管,胆囊	28 × 16,有盖
支睾吸虫病	华支睾吸虫	鲤鱼	(10 ~ 24) × (3 ~ 5)	胆管和胰管	29 × 16,有盖
片吸虫病	肝片吸虫 大片吸虫	水生植物及水	(20 ~ 30) × 13 75 × 20	大胆管	140 × 75,盖不明显 175 × 80
姜片吸虫病	布氏姜片吸虫	水生植物	(50 ~ 75) × (8 ~ 20)	小肠	135 × 35,小盖
并殖吸虫病	卫氏并殖吸虫	淡水和咸水蟹	(7 ~ 16) × (4 ~ 8)	肺,脑,腹部脏器	100 × 60,有盖

表 403-2

吸虫的地域分布

吸虫	地域分布
肝吸虫	
麝猫后睾吸虫	泰国,老挝,柬埔寨
猫后睾吸虫	俄罗斯,东欧和中欧
华支睾吸虫	中国,日本,朝鲜,台湾地区,越南,香港特区(进口大陆鱼)
肝片吸虫	美国,欧洲,非洲
大片吸虫	较少见:非洲,亚洲,夏威夷
双腔吸虫	欧洲,非洲,亚洲,北美
肠吸虫	
姜片吸虫	中国台湾,泰国,孟加拉,印度及其他亚洲和西方国家
棘口吸虫	印尼,菲律宾,泰国,中国台湾
异形异形吸虫	埃及,伊朗,远东,东南亚
人似腹盘吸虫	印度,东南亚,俄罗斯
肺吸虫	
并殖吸虫	亚洲,西非,中美和南美

发病机制和临床表现

成虫栖息于远端胆管,偶亦见于胆囊。感染者多无症状。胆道系统损害自胆管上皮增生至胆管梗阻、胆汁潴留不等。感染程度与所见损害轻重明显相关。由于多数受染者皆无症状,诊断一般是在常规大便检查时因发现典型虫卵而做出的。又因流行区感染和未感染群体间对照研究极为有限,因此症状和体征的特异性实有可疑。显症性感染表现为右上腹部不适、消化不良和大便习惯的改变。全身性症状如食欲减低和消瘦亦有报道。严重病例可能发生复发性胆管炎和胆囊炎。麝猫后睾吸虫与胆管癌、胆石及梗阻性黄疸的相关性也有记载。有症状者大多有肝肿大,影像学检查可见胆管树病变。

猫后睾吸虫感染有一典型临床过程。急性期(感染后2~3周)临床可见不规则发热、淋巴结病、肌痛和嗜酸性粒细胞增多。慢性感染时的胆道症候与麝猫后睾吸虫感染时相似,但此虫亦可见于胰管,并有与此相关症候。

支睾吸虫病

华支睾吸虫(*Clonorchis sinensis*)常被认为是中国或东方肝吸虫。肉食动物如狗、猫、鼠等可能是天然的贮存宿主。人类受染是因食第二中间宿主淡水鲤鱼科(family *Cyprinidae*)鱼类所致。有些疫区(表403-2)已发现此科鱼类中很多都有华支睾吸虫囊蚴。很多国家都有支睾吸虫病,美国也有来自疫区的移民染有此症。国际食品贸易,也有输入华支睾吸虫的风险。

发病机制和临床特征

支睾吸虫病的生活史、病理改变和临床症候皆与后睾吸虫病相似。成虫寄居于中等和小胆管中,亦可见于胆囊、胆总管和胰管。感染早期的病理改变为胆管水肿、上皮脱失和炎症反应。以后胆管扩张、增厚,上皮化生,腺体增生。最终导致胆管周围明显纤维化。美国在远东移民中所作研究,对支睾吸虫病时上腹疼痛、食欲不振和腹泻等症状的特异性,提出质疑。疫区所见慢性感染,与胆管炎、胆石症和胆管癌的相关性屡有报道。超声及CT显示肝吸虫时病理改变为胆管扩张和管周改变。

片吸虫病

肝片吸虫(*Fasciola hepatica*)和大片吸虫(*F. gigantica*)是动物吸虫,人类感染是由于吃了附着在水生植物上的囊蚴,或因饮水被传染期片吸虫污染。片吸虫病的天然宿主是绵羊、山羊、牛、马,流行区遍及五大洲(表403-2)。一旦吃进传染性囊蚴,即在十二指肠脱囊,钻人肠壁,由腹腔经肝被膜入肝,再从肝实质到达最终栖息处大胆管。

发病机制和临床表现

人类片吸虫病常有轻微临床症候。可分为急性游走期和定居期两类征象,前者是片吸虫从腹腔经肝被膜和肝实质的迁徙过程,后者则是成虫在胆管内栖息产生的。急性期可有发热、右上或上腹痛、嗜酸性粒细胞增多等。吃进囊蚴后,临床症状可持续4~8周,常为自限性。需要指出:此期大便检查虫卵常为阴性。定居期多数受染者皆无症状。有些病人可诉腹痛和消化不良。还可能出现肝肿大、黄疸和末梢血中嗜酸性粒细胞增多。肝功能检查可能有边缘性改变。CT有助于发现肝内损害,包括结节性和更典型的线样低密度影,特别是位于肝被膜下时。胆道期可

由超声检查发现胆管或胆囊内成虫。

双腔吸虫病

人类感染支双腔吸虫(矛形双腔吸虫)(*Dicrocoelium dendriticum*)及牛双腔吸虫(*D. hospes*)皆罕见(表403-2)。双腔吸虫病(dicroceliasis)是动物传染病,见于羊、鹿及其他草食动物。生活史与其他肝吸虫相似,只是囊蚴是在第二中间宿主蚂蚁中成囊。人类因吃含囊蚴的蚂蚁而受染。患者多无症状。重度感染者可有腹部症状如呕吐、腹泻或便秘、胆绞痛等。

肠吸虫

从远东、中东和北非报告的肠吸虫(intestinal trematodes)已达50种以上,但只有几种是有临床意义的,扼述要叙如下。

姜片虫病

大型肠吸虫布氏姜片虫(*Fasciolopsis buski*)寄生于猪的小肠,生活史与肝片吸虫相似,人类是因食含囊蚴的水生植物茎、叶、荚果而受染。分布地域见表403-2。地方流行是由于人与水生植物及猪接触密切和生吃水生植物所致。

布氏姜片虫附着在小肠,特别是十二指肠和空肠。受染者多无症状。但附着处亦可溃烂而引起局部炎症反应。重度感染时有发生肠梗阻和失蛋白性肠病(protein-losing enteropathy)的报道。还可发生腹痛、腹泻和低白蛋白血症所致水肿或全身浮肿(anasarca)。

棘口吸虫病

棘口科(family *Echinostomatidae*)中几个属都能感染人类(表403-2),常见的如伊族棘口吸虫(*Echinostoma ilocanum*)、马来棘口吸虫(*E. malayanum*)和卷棘口吸虫(*E. revolutum*)。成虫钻入鸟类和哺乳类小肠,人类因食球螺(pila)、其他鱼类及蝌蚪而受染。成虫附着于肠黏膜,可致溃疡和炎症反应。与棘口吸虫病有关的病变尚少报告。重度感染时可能发生腹痛和腹泻。

异形吸虫病

异形异形吸虫(*Heterophyes heterophyes*)不但感染人类,也能感染猫、狗及其他食鱼哺乳动物。人类因吃含囊蚴的第二中间宿主(鱼)而受染。常见的鱼类宿主是鲻鱼(mullet)、鲤科小鱼(minnow)和咸水鲻鱼(*Mugol capito*)等,一般是生吃或盐腌。囊蚴在腌鱼中能生存约1周。成虫附着于空肠及回肠上端,引起浅表溃疡和轻度炎症反应。显症病人可有胃肠炎、腹泻、里急后重。大便有大量黏液,偶有血液。

其他肠吸虫

在某些地区,还有几种肠吸虫也能致病(表403-2)。横川氏后殖吸虫(*Metagonimus yokogawai*)生活史和相关症候与异形异形吸虫相似,但它侵入小肠黏膜引起溃疡和肉芽肿形成。另一肠吸虫人似腹盘吸虫(*Gastrodiscoides hominis*)(表403-2)以人类盲肠为其最终栖息处,据信临床可致黏液性腹泻。

肺吸虫:并殖吸虫病

在几个流行区中,人类因感染并殖吸虫(*Paragonimus*)而引起很多肺与肺外病变(表403-2)。自然界人类和肉食动物皆可发生并殖吸虫感染。已知能对人类致病的并殖吸虫至少有10种,其中最常见的是卫氏并殖吸虫(*P. westermani*)。因食带囊蚴的淡水或咸水蟹或小龙虾(crayfish)(生吃或半生品)而受染。制作蟹或小龙虾器皿污染,亦可使人受染。吃野猪肉偶亦可使未成熟吸虫感染人类,并在人体发育为成虫。

发病机制和临床表现

人类受染致病,早期或急性期与幼虫自胃肠道迁徙至最终栖息处有关,成虫在肺或肺外定居,表现更为典型(晚期或慢性期)。

急性并殖吸虫病于感染后3周发生。但多数受染者都未注意到这段过程。症状有腹痛、发热、不适以及咳嗽、气促、夜间出汗等。肺并殖吸虫病是由于成虫侵入宿主肺内,形成囊肿或脓腔。肺实质出血,

并有嗜酸性粒细胞增多的炎症反应。成虫囊肿直径1～2 cm,一般有1～2条成虫。其余肺组织的病理改变,可能引起支气管肺炎、支气管扩张、纤维化和胸膜增厚。已构成的肺期并殖吸虫病人,一般都有轻度慢性咳嗽,咯黏液样铁锈色或黄褐色痰。少数情况下,可因咯血严重而危及生命。

镜检痰中可见坏死组织和虫卵。但肺并殖吸虫病患者体检常无异常发现。约10%～20%病例胸片所见正常。肺的典型改变是气道浸润和环状阴影,并可出现新月形"日冕"现象(corona)。囊状及结节性损害亦常见。约2/3受染者有胸膜损害,包括胸水、气胸和胸膜增厚。其他影像技术如CT,揭示肺内病变更为真切,包括吸虫的迁徙途径。

肺外并殖吸虫病是由于吸虫直接迁徙到肺外组织,或为肺内成虫向他处转移。据信肺外并殖吸虫病主要可能是由卫氏以外其他并殖吸虫引起的。最常受累的部位是脑、腹内脏器和皮肤。脑并殖吸虫病时,临床症候急性、慢性不一。急性脑并殖吸虫病以发热、头痛、视力障碍、麻痹和全身或局灶性惊厥出现。颅内炎症性过程可能表现为视乳头水肿、脑脊液压力增高和嗜酸性粒细胞数增多。慢性脑并殖吸虫病以占位性损害出现,可致癫痫及麻痹。腹内和皮肤并殖吸虫病是由于成熟中或已成熟成虫侵入肝、脾或皮肤所致,引起占位性损害、脓肿或游走性肿胀。

肝、肠、肺吸虫感染的处理

诊断人类肝、肠或肺吸虫感染,须了解这些感染的地域分布,注意非特异性为主的临床症候与可能接触史的高度相关性,以及末梢血中嗜酸性粒细胞增多。但确诊须由便或痰中发现典型形态的吸虫卵。分开留取2～3次粪或痰样,一般可使检查的敏感性提高。片吸虫和并殖吸虫病已有血清学诊断方法,对早期感染帮助更大,因为此时寄生虫学检查常为阴性。

治疗

自吡喹酮(praziquantel)问世以来,吸虫化疗收效更为确切。本品口服1日疗法,治愈率70%～90%,虫卵计数减少更为突出。但此药治疗也有少数副作用。推荐剂量为75 mg/kg 3次分服,1日服完。但治疗并殖吸虫病,吡喹酮需2日疗程。片吸虫病首选药物为三氯苯达唑(triclobendazole)10 mg/kg一次口服。

预防

预防以上吸虫感染,都须对去疫区旅游或拟在当地定居者提供正确医疗建议(第300章)。不吃可疑中间宿主,注意对这类食品的正确清洗、制作及保存,是最有效的防范对策。谢绝参加当地的一些膳食习俗。饮水须正确净化,以防肝片吸虫的污染。控制疫区吸虫流行则要复杂得多,涉及对历史久远的文化、膳食和卫生习惯的改变。

由于安全有效的广谱抗蠕虫药(吡喹酮)的推出,化疗在感染和疾病的控制中,可能起到重要作用。当然从长远对策来说,仍须推动疫苗研制和社会经济发展。

推荐阅读

Chan HH, Lai KH, Lo GH et al. The clinical and cholangiographic picture of hepatic clonorchiasis. J Clin Gastroenterol, 2002, 34: 183－186.

肝支睾吸虫病临床和胆管造影表现。

Drugs for Parasitic Infections. Med Lett Drugs Ther, 2002, 1.

寄生虫感染首选和备用药物(每年修订)。

Harinasuta T, Bunnag D. Liver, lung and intestinal trematodiasis. In Warren KS, Mahmoud AAF (eds): Tropical and Geographical Medicine, 2nd ed. New York, McGraw Hill, 1990; pp 473－489.

专著:《热带与地方医学》中有关肝、肺、肠吸虫病的权威论述,包括病原、临床症候和处理等内容。

Hurtrez-Bousses S, Meunier C, Durad P, Renaud F. Dynamics of host parasite interactions: The example of population biology of the liver fluke (*Fasciola hepatica*). Microbes Infect, 2001, 3: 841－849.

讨论肝吸虫与其中间宿主和终宿主相互作用的动态关系。

Guoqing L, Xiaozhu H, Kanu S. Epidemiology and control of *Clonorchiasis sinensis* in China. Southeast Asian J Trop Med Public Health, 2001, 32(Suppl 2): 8－11.

华支睾吸虫在中国的流行病学和控制简述。
Im JG, Whang HY, Kim WS, et al. Pleuropulmonary paragonimiasis: Radiologic findings in 71 patients. AJR, 1992, 159:39 – 43.
71 例胸膜肺并殖吸虫病的回顾性分析，报道特异性放射和 CT 表现的发生率。
King S, Scholz T. Trematodes of the family *Opisthorchiidae*: A mini review. Korean J Parasitol, 2001, 39:209 – 221.
后睾吸虫及其中间宿主复习。
Millan JC, Mull R, Rreise S, Richter J. The efficacy and tolerability of trichabendazole in Cuban patients with latent and chronic *Fasciola hepatica* infection. Am J Trop Med Hyg, 2000, 63:264 – 269.
古巴 82 例隐性和慢性肝吸虫病三氯苯达唑治疗的临床分析，包括实验室和超声检查资料。
Velez ID, Ortega JE, Velasquez LE. Paragonimiasis: A view from Colombia. Clin Chest Med, 2002, 23:421 – 431.
哥伦比亚所见并殖吸虫及其人类感染的评述。

（王贤才，郭聚甫 译；曾汉英，胡镇球，方嘉庆 校）

第404章
线虫感染

James W. Kozura

线虫门(phylum *nematoda*)中包括多种自由生存和寄生性蠕虫。这些多细胞生物与单细胞生物的细菌和原虫不同,它们有器官系统,有已特异化的神经、肌肉、胃肠和生殖功能。线虫长短不一,从数毫米至约2米不等。分雌、雄两性,有幼虫和成虫期。除类圆线属(*Strongyloides*)和另几种有临床意义的蠕虫外,幼虫都是性成熟的成虫交配产生的,而它们自己在哺乳类宿主体内不能繁殖。成虫不能繁殖这点,对这类寄生虫的感染和致病特性实有重要含义。与细菌、病毒和原虫感染的情况不同,病人与传染期寄生蠕虫偶然或有限接触,一般不会发生感染及病理症候,只有与大量传染性幼虫反复或高度接触,才能感染和发病。

热带和温带都有线虫感染。通过粪-口途径传播,或为传染性幼虫钻入皮肤,主要是由吸血的中间虫媒接种的。居住过于拥挤,全年气候温暖而卫生境况不良如亚洲、非洲和拉丁美洲很多发展中国家,以及北美和欧洲的经济欠发达地区等,由于情况有利于寄生虫传染形式的发生和传播,感染流行率亦居高不下。

像吸虫一样,人类线虫感染的流行病学特征,也有几个特点。一个流行区内的感染,呈负二项式分布(bimomial distribution),即多数人寄生虫负荷量低,少数人负荷量较高。从流行病学角度来看,后面这类人更为重要,因为他们在传播中作用大,也是最可能发生病理症候的。这项特征说明:如果能使人口中一小部分人的寄生虫负荷减低,就可使该区传播减少甚至中止。再者,由于寄生虫的总负荷量与发病概率直接相关,因此轻度感染者未必需要,或者就是不必要治疗。特别是如果现有化学治疗副作用很大的话。

有临床意义的线虫感染,可以大致分为两类,即感染途径、幼虫游走和疾病症候都以胃肠系统为主的一类,和主要累及其他组织的一类。前者如钩虫(十二指肠钩虫、美洲钩虫)、蛔虫、蛲虫、鞭虫等。动物肠线虫如毛圆线虫(*Trichostrongylus*)和异尖虫(*Anisakis*)等属,有时也能对人类致病。旋毛虫(*Trichinella spiralis*)、粪类圆线虫(*Strongyloides stercoralis*)和广州管圆线虫(*Angiostrongylus cantonensis*)是由口感染人类,但疾病症候则主要是由于在组织中的游走。侵入组织的线虫有淋巴管丝虫(班氏丝虫、马来丝虫、帝汶丝虫),匿居皮肤的旋盘尾丝虫(*Onchocerca volvulus*)和罗阿丝虫(*Loa loa*),豚鼠的麦地那龙线虫(*Dracunculus medinensis*)等。

肠线虫

肠线虫感染包括钩虫病、蛔虫病、蛲虫病、鞭虫病和偶见的动物线虫病。流行于世界热带和温带地区,特别是居住拥挤和卫生境况不良处。肠线虫感染大多发病率很低,很易以甲苯达唑(mebendazole)或阿苯达唑(albendazole)治疗,但后者在美国尚未得到食品药品管理局(FDA)的官方批准。

钩虫病

病原和流行病学特征

感染人类的钩虫主要是十二指肠钩虫(十二指肠钩口线虫,*Ancylostoma duodenale*)和美洲钩虫(美洲板口线虫,*Necator americanus*)。锡兰钩虫(*A. ceylanicum*)较为少见,主要发生在南太平洋区。动物钩虫如巴西钩虫(猫钩虫)(*A. braziliense*)和窄头钩虫(*Uncinaria stenocephala*)意外进入人体,不能完全发育。泥土中含活幼虫的虫卵,如与裸露的皮肤接触持续数分钟,即可发生感染。幼虫钻入皮肤,迁徙至肺,并在此发育。再穿破气腔,上行至气管,而被咽下。

成虫在小肠上段成熟，附着于黏膜。雌虫每日排卵在10 000以上，随大便进入土壤。前显露期（潜伏期）（prepatent）（从感染到大便排出虫卵的时间）为40～105天。钩虫成虫可活2～5年。

世界各地感染钩虫的人数在10亿以上，热带和欠发达地区感染率高（80%～100%），这些地区的环境和社会经济状况都很有利于钩虫的传播，包括气候温暖、土壤湿润，无公共污物处理系统，居民有赤足出行的习惯等。儿童感染率比成人高，则是由于他们的皮肤更易与土壤中幼虫接触。既往有过感染，获得抵抗力很小，也可能是不发生抵抗力。

发病机制和临床表现

钩虫病主要是由于胃肠道失血和伴随的缺铁性贫血。贫血程度与钩虫总负荷量直接相关。成虫附着于小肠上端黏膜，吞食血液，同时也造成局灶性出血。每条十二指肠钩虫，估计每天造成的失血量是0.3 mL；美洲钩虫为每日0.03 mL。轻度感染（每克大便中虫卵量<400）时的失血量不致引起铁缺乏。但如同时伴有可使铁储备减少的情况导致营养缺乏（如吸收不良或儿童膳食摄入不足及多次分娩的妇女），则对发病率影响甚大。在欠发达国家，钩虫病儿童有发生低蛋白血症的报道，但发生这种并发症，最可能的原因是伴有营养不良，而非钩虫侵染本身引起的胃肠病。腹部症状和体征不是钩虫感染引起的。

幼虫钻入皮肤处有时发痒（"着地痒"，ground itch）。初次接触时，局部瘙痒和红斑丘疹性损害可持续1周；反复接触传染性幼虫，反应更烈，瘙痒、起疱和水肿等，可能历时2～3周。钩蚴迁徙过肺时，偶可引起肺部症状。

诊断

发现内含卷曲幼虫的典型圆形虫卵，即可诊断钩虫感染。应用Kato或其他技术，以新鲜大便直接涂片，诊断中至重度感染病例（虫卵数>400/g），皆甚满意。

治疗和预防

治疗首选甲苯达唑（甲苯咪唑）（mebendazole），但阿苯达唑同样有效，而副作用可能更少（表404-1）。预防钩虫感染最好是改善卫生条件。但在目前穿鞋是预防感染的唯一现实方法，特别是对儿童。

表 404-1

肠道线虫的治疗

线虫	治疗
钩虫	甲苯达唑100 mg口服bid共3日；孕妇勿用。酌情补铁（如有贫血及并发症）。备用疗法：阿苯达唑400 mg顿服，或帕姆酸噻嘧啶11 mg/kg×3日；每日极量1 g
蛔虫	甲苯达唑100 mg口服bid共3日；或阿苯达唑400 mg顿服。儿童重度感染及胆道梗阻时：哌嗪50～75 mg/kg共2周
蛲虫	噻吩嘧啶11 mg/kg顿服，2周后再给1剂。1次极量1 g。如继续接触（即集体生活时）可能须反复治疗几次（每3～4月1次）
鞭虫	甲苯达唑，剂量与蛔虫同
其他动物线虫	
毛圆线虫	噻吩嘧啶11 mg/kg顿服，极量1 g
异尖线虫	噻苯达唑25 mg/kg bid共5日（如无需手术）
毛细线虫	甲苯达唑200 mg bid共20日，或阿苯达唑400 mg/d共10日。佐以补液、补充电解质和高蛋白膳食
颚口线虫	皮下损害：手术切除；CNS损害：阿苯达唑400 mg bid共21日

蛔虫病

病原和流行病学特征

似蚓蛔线虫即人蛔虫（*Ascaris lumbricoides*）是潜居空肠和回肠中段肠腔的长约2～3 cm线虫[①]，传染途径为经口吃进土壤中所含胚卵。幼虫在小肠中由卵释出，钻入肠壁，经血流或淋巴到达肝脏再入肺，在此发育4周，沿呼吸道上行而被咽下。成虫约于感染后60日到达性成熟（即大便中能检出雌虫所排虫卵）。

世界各地约1/4人口有蛔虫病，可能也是人类流行率最高的蠕虫病。非洲、亚洲和拉丁美洲均常见，特别是人口密度高而卫生条件不良的地区。人粪施肥、就地大便以及从手到口接触污染泥土的方式，是蛔虫传播的主要因素。在外界条件恶劣（气温降至冰点及干燥）的情况下，虫卵尚能保持活力，胚卵仍能保持传染性数周之久，也是有利传播的条件。

---

①原文如此，似有误。通常蛔虫雄虫长15～31 cm，宽2～4 mm；雌虫长20～35 cm，宽3～4 mm。

——译者

发病机制和临床表现

人蛔虫所致病变不多,一般与感染程度相关。多数感染者皆无症状。

有症状病例,可按感染时期和病变位于肺还是胃肠道,大致分为两大类。肺内病变是幼虫在肺小血管中游走和以后破入肺泡造成的。组织损害估计是宿主免疫反应(包括免疫球蛋白 E〈IgE〉产生和嗜酸性粒细胞增多)造成的。临床症候主要为暂时性肺浸润、发热、咳嗽、呼吸困难和嗜酸性粒细胞增多,历时1至数周不等。这些症候群常有季节性,与外界情况有利于卵中幼虫传染期发育(即经过寒冷、干燥的冬季后又逢春雨)相关。肠道症候是由于小肠内寄生虫量特大所致梗阻,或为成虫闯入非寻常部位,如胆管树及胰管。肠梗阻几皆见于6岁以下幼儿。起病突然,出现腹部绞痛和呕吐。感染严重的儿童,亦易因蛔虫堵塞胆、胰引流管道而引发胆道病和胰腺炎。拉丁美洲蛔虫病儿童中,还有以脂泻和维生素 A 水平减低为特征的吸收不良综合征报道。

诊断

根据便样厚片镜检发现典型卵圆厚壳虫卵,即可诊断肠道蛔虫感染。虫卵排出量大,并有黄疸或胰腺炎症候的患儿,应想到胰或胆管内是否有蛔虫成虫进入,治疗须用枸橼酸哌嗪(piperazine citrate),因其可使蛔虫的神经肌肉组织麻痹。但根据便中虫卵,不能诊断肺蛔虫病,因为此时蛔虫尚未成熟并到达肠腔。肺活检也不会发现幼虫,故不推荐做此检查。

治疗和预防

无并发症肠道蛔虫病的治疗见表404-1。肺蛔虫为自限性疾病,无需特异治疗。

预防蛔虫感染,主要是改善卫生和社会经济状况。集体化疗可使虫负荷量大为减低,但需多次治疗。

蛲虫病

蛲虫(pinworm)学名蠕形住肠吸虫(*Enterobius vermicularis*),见于世界各地。常发生在居住拥挤,相互接触频繁的情况,如儿童托管部门。

感染是粪-口途径传播的。隐匿在指端、衣服及卧具的胚卵被吞食后,在小肠上端孵出。幼虫在大肠中发育为2~3 mm 长的成虫。雌虫夜间潜出直肠,在肛周和会阴部产下大量虫卵(每条雌虫可每天产卵约11 000枚)。卵中幼虫接触外界氧气,数小时内即具传染性,并可保持1~2日。

绝大多数蛲虫皆无症状,或因肛周瘙痒而影响睡眠。蛲虫是阑尾炎的罕见原因,成虫迁徙出格,还可致外阴阴道炎、尿道炎及腹膜炎。

清晨以一块赛洛玢玻璃纸条置会阴区,即甚易检出虫卵而作出诊断。蛲虫卵圆形,一侧稍平。很少从大便中检出虫卵,或在会阴区发现成虫。可能须反复检查才能得出结论。

治疗

治疗(表404-1)皆用甲苯达唑。虽然主张注意个人清洁以减少传播,但并无确切证据证明此举可以防止感染。

鞭虫病

鞭虫(whipworm)学名毛首鞭形线虫(*Trichuris trichiuria*),与蛲虫感染相似,鞭虫感染也只限于胃肠道,而无组织游走期。虫卵含传染性幼虫,在温暖湿润的土壤中约经2周成熟。卵被吞食后,在小肠中孵出,在盲肠和升结肠上皮细胞中发育为长约40 mm的成虫。虫体突出于结肠腔,前部呈鞭形。

像大多数肠线虫感染一样,鞭虫病(trichuriasis)也最常见于居住拥挤、卫生情况不良时。全球受染人数估计约8亿,美国南部感染人数约200万。儿童比成人更易受染,虫负荷量亦常更多。

成人鞭虫病常无症状。儿童感染严重(便中虫卵数 >10 000/g)时,有腹泻、生长迟缓和直肠脱垂等症候记载。病理改变为嗜酸性及中性粒细胞浸润和上皮脱失。儿童还可能合并志贺菌病(痢疾)和阿米巴病。

粪便直接涂片发现橄榄球样虫卵,即可诊断鞭虫感染。治疗可用甲苯达唑或阿苯达唑,剂量与蛔虫病时相同(表404-1),收效满意。

其他动物线虫病

有几种通常寄生于其他哺乳类肠中的线虫,人类

偶亦为其旁栖宿主(paratenic hosts)。但它们不能在人体内完成生活史,而是在人的肠及肠外组织中,经历异常迁徙过程。

毛圆线虫属(genus *Trichostrongylus*)中,有几种既能感染人也能感染家畜中反刍动物,在中东、远东和澳大利亚分布甚广。虫卵随反刍动物粪便排出后,在土壤中孵育。幼虫随绿叶蔬菜意外进入人体。成虫寄生于肠,吸吮少量血液,重度感染时可致贫血。诊断为由大便检查类似钩虫的虫卵。治疗见表404-1。

异尖虫(anisakis)是海洋哺乳类肠线虫。有几种咸水鱼为其中间宿主。人类因食生鱼而受染。多数病例是在日本和西欧报道的,特别是斯堪的那维亚地区。幼虫侵入小肠或胃壁,引起疼痛,偶可发生肠梗阻和穿孔。胃异尖虫可由内镜诊断,治疗为清除该虫。肠异尖虫病因常与急腹症相似而致剖腹手术。噻苯达唑(thiabendazole)疗法见表404-1。治疗首选手术或内镜清除异尖虫。预防感染为鱼应熟制或冷冻后食用。

菲律宾毛细线虫(*Capillaria philippinensis*)感染的报告来自菲律宾和泰国。据信这种线虫寄生于鸟类,以鱼和甲壳类为中间宿主。人类因生吃其中间宿主而受染。吃进的幼虫在小肠隐窝中生活、成熟,并在此繁殖。感染常甚深重,有一次尸检发现成虫达40 000之多。临床症候为严重吸收不良和失蛋白性肠病。诊断须由大便中找到虫卵或幼虫,还可作皮内试验。治疗首选甲苯达唑或阿苯达唑(表404-1)。

棘腭口线虫(*Gnathostoma spinigerum*)是狗和猫的肠线虫,鱼为中间宿主。感染地方性流行于远东和泰国啮齿动物中。人类感染南美亦有报道。人类因吃生或半生鱼而获致传染性幼虫。但幼虫不能在人体完成其生活史,而是在人体游走。最常见部位是皮下组织,在此可由嗜酸性肉芽肿发现幼虫。感染数周后,出现瘙痒及疼痛性皮下小结和肿胀。可能游走,并酿成脓肿。中枢神经系统(CNS)腭口线虫病时,脑中可能发现出血径道。幼虫被食入数日后,可有发热、呕吐和腹痛。肢体麻痹、脑炎和蛛网膜下腔出血亦有报道。眼受累及葡萄膜炎和眶部蜂窝织炎是另一类症候。

皮肤腭口线虫病时,末梢血中嗜酸性粒细胞常增多,诊断可由活检。CNS感染时,血中嗜酸性粒细胞不一定增多,但像管圆线虫病一样,脑脊液(CSF)中有嗜酸性粒细胞。治疗见表404-1。预防为食鱼要充分熟制。

还有几种通常寄生于猴肠的线虫,偶亦感染人类。**结节线虫**(*Oesophagostomum*)非洲、亚洲和巴西已有报道,可在肠壁形成肉芽肿。非洲和亚洲有时从人类结肠发现**缩小三边线虫**(*Ternides deminutus*),重度感染时可致贫血。非洲还曾报道**咬泡翼线虫**(*Physaloptera mordens*),附着在人类食管、胃和小肠。**小兔唇蛔虫**(*Lagochilascaris minor*)的终宿主现仍未详。中南美已报道约30例人类病例,一般潜居颈、咽喉和鼻窦等处软组织。

弓蛔虫病

定义

内脏幼虫移行症(visceral larva migrans)和眼幼虫移行症(ocular larva migrans)是因吃了狗线虫即犬弓蛔虫(*Toxocara canis*)胚卵后发生移行的病变。猫线虫即猫弓蛔虫(*T. cati*)和浣熊线虫即密熊贝利斯蛔虫(*Baylisascaris procyonis*),偶亦可致内脏幼虫游走症(VLM)。

病原

正常在狗宿主体内,犬弓蛔虫移行途径与人蛔虫生活史相似,即孵出的幼虫钻入小肠,移行至肺,咽下后在小肠发育为成虫,即在小肠定居,产卵随大便排出。人吃进犬弓蛔虫胚卵后,幼虫可在全身游走(肺、肝、脑、肌肉等处,偶可至眼),但不能发育成熟为成虫。幼虫钻入所致组织坏死和伴随的宿主炎症反应(如富含嗜酸性粒细胞的肉芽肿)是发病的内在原因。

流行病学

温带和热带都有弓蛔虫病流行。有症状的病例,大多是年幼儿童。这个年龄段的孩子,常与狗(特别是生下不久的高度感染的小狗)频繁亲密接触,在狗、猫大便处(如公共沙箱)玩耍,以及食土癖性(geophagia)等原因而受染。由于狗类犬弓蛔虫感染很常见(美国狗感染率为20%),因此接触胚卵的可能性很大。

临床表现

吞食犬弓蛔虫卵的儿童,大多皆无症状。VLM是临床所见由犬蛔虫幼虫所致最常见的病变。5岁以下幼儿居多(成人VLM尚无报道),以发热(<39℃)和肺部症状为特征,包括喘息、咳嗽和右上腹痛(后者较少)等。以上症状发生缓渐,约经4~8周消失。检查约1/4病儿可闻喘鸣及肝肿大。幼虫在脑和心脏移行较少,可致局灶性神经缺失和心衰。

眼幼虫游走症(OLM)发生率约为VLM的10%,患儿年龄8~10岁。VLM所致视力障碍,与视网膜内其他病因所致局灶性肉芽肿及占位性损害如结核、成视网膜细胞瘤(retinoblastoma)等无何不同。犬弓蛔虫可在网膜内移行,使视力发生暂时性和复发性障碍。

诊断和治疗

诊断VLM是根据儿童可能吞食犬弓蛔虫卵,并有上述症状;嗜酸性粒细胞增多、血沉加速及广泛性高丙种球蛋白血症等,亦符合诊断。由活检证实幼虫的检查因不敏感,故不推荐。有一种酶联免疫吸附法(ELISA)检测抗弓形虫抗体,如发现免疫球蛋白M(IgM)抗体增高,并证明急性期和恢复期抗体效价增长,则于诊断有助。

多数VLM都不危及生命,且皆为自限性,故亦无需治疗。如肺、心或神经症候严重,嗜酸性粒细胞高度增多(>10 000/mm^3),可用阿苯达唑(400 mg每日2次共5日)。皮质类固醇亦可减轻症状,并使病程缩短。但化疗效果尚未为对照试验证实。

OLM诊断不易,因须与视网膜肿瘤及感染鉴别。故须请眼科专家会诊。CT及荧光血管造影有助于诊断。房水(aqueous fluid)中抗弓蛔虫抗体效价高于血清,符合OLM。抗蠕虫药治疗对OLM是否有用,现仍未详。

定期为狗(特别是小狗)驱虫,限制其在公共场所大便,可以防止VLM和OLM。

皮肤幼虫移行症

动物钩虫是皮肤幼虫移行症(cutaneous larva migrans)即匐行症(creeping eruption)的主要病原,最常见的是狗的巴西钩虫(*Ancylostoma braziliense*),其次是窄头钩虫(*Uncinaria stenocephala*)和牛钩虫(*Bunostomum phlebotomum*)。十二指肠钩虫、美洲钩虫和粪类圆线虫感染时可因钻人皮肤而发生类似症候。

此病是由于皮肤与含钩蚴的狗、猫或人类粪便直接和长时间接触而发生的。动物去的湿润地区,如湖滩附近林地或草场,覆有泥土的门廊等,都是人类感染的常见场所。美国皮肤幼虫移行症最常见于南部沿海地区。

临床症候是由于幼虫钻人和在表皮-真皮接合处移行发生的,患者诉述瘙痒,出现隆起的匐行性潮红损害。每天约移行1 cm,可演化为大疱。大面积皮肤接触(如日光浴)时,可能出现多发性损害。

治疗匐行疹,可用阿苯达唑每日400 mg共3日。但皮肤幼虫移行症为自限性,如不治疗,症状和体征亦可在数周至2个月内消失。

管圆线虫病

广州管圆线虫(*Angiostrongylus cantonensis*)是亚洲和南太平洋地区嗜酸性粒细胞脑膜炎(eosinophilic meningitis)的病原。古巴和非洲也有少量病例报道。哥斯达黎加圆线虫(*A. costaricensis*)偶可导致胃肠出血。管圆线虫的分布只限中美和南美。人类是因吃制作不良或生的小螺、蛞蝓、对虾等中间宿主而感染这些啮齿类(主要为鼠类)线虫的。新鲜蔬菜亦可污染传染性幼虫而充当感染媒体。

广州管圆线虫感染时,吃进的传染性幼虫钻人肠壁,移行到脑膜小血管,次常见部位为脊髓和眼。不出1周,即可激起强烈局灶性炎症反应。患者发热、头痛并有脑膜刺激征,脑脊液(CSF)中嗜酸性粒细胞增多。少数病例出现斜视、感觉异常和呕吐。根据可能吃过污染食品和CSF中嗜酸性粒细胞增多做出诊断。但由CSF一般不能检出幼虫。能引起嗜酸性粒细胞脑膜炎的其他感染性病原还有旋毛虫(*Trichinella spiralis*)、猪肉绦虫(*Taenia solium*)、犬弓蛔虫、棘腭口线虫和卫氏并殖吸虫等。

广州管圆线虫感染的症状,可在2周后消失。抗蠕虫药治疗价值尚未明确。有人主张以镇痛剂和皮质类固醇缓解症状。

哥斯达黎加管圆线虫幼虫钻入回肠末端、阑尾和升结肠黏膜,在局部淋巴管和肠系膜小动脉发育为成虫。雌虫产卵所致多发性嗜酸性粒细胞含量丰富的

肉芽肿性反应,可使肠壁水肿、增厚,并因肠系膜血管受阻而致坏死。临床一般表现为右侧腹痛、呕吐和发热。实验室检查为白细胞嗜酸性粒细胞增多。但大便中无幼虫和虫卵。肉芽肿性损害可致梗阻,并有包块触及。其次是以消化道出血为主要症候。

治疗为手术,尚未发现特异性抗蠕虫化疗对人类感染有何治疗效益。

旋毛虫病(毛线虫病)

定义

吃半生牛肉或其他肉类中所含幼虫,即可感染旋毛虫(*Trichinella spiralis*)。感染者多无症状。严重感染时可有腹泻、肌痛、发热等症状,其次如心肌炎、神经病等。世界各地都有旋毛虫病(trichinosis),包括北极和温带地区。美国旋毛虫发生率近几十年已大为减少。

病原

感染由吃下横纹肌中传染性幼虫包囊开始。在胃内胃酸-蛋白酶环境中脱囊,在人类宿主小肠上段到中段发育为性成熟的成虫。完成肠期生活史约需1周,成虫继续生存,再以3~5周产生幼虫。感染后约1周开始进入系统期,此时雌虫所产幼虫经血管和淋巴管迁徙进入多个脏器系统。成熟的三期幼虫在宿主横纹肌和心肌构成的滋养细胞(nurse cells)中发育,并在此处形成包囊,存活数年。

像大多数蠕虫病一样,症状轻重与寄生虫负荷总量相关。由于成虫本身不能繁殖,因此成虫负荷量主要决定于吞食传染性幼虫的数量,间接也就决定了以后侵入肌肉和其他组织的幼虫数量。

流行病学

旋毛虫感染是杂食和肉食性动物的地方性传染病,包括北极地区的鼠、熊和水生哺乳类动物。家畜猪、马如吃了含这些动物(最常见的是鼠类)残体的饲料,亦可受染。人类感染一般是在两种情况下发生的:一是吃未经熟制或熏制的受染猪肉或牛肉,二是享用未经充分制作的野炊如熊肉、野猪肉等。生海象肉是阿拉斯加和加拿大北极地区土著人中感染的重要来源。

美国旋毛虫病年发生率,近60年来已明显减低。主要是与市场猪肉制品有关的病例数的减少。但是与吃野味及非商品猪肉制品有关的点源性突发流行事件(point-source outbreaks)仍时有所闻。

发病机制和临床表现

组织侵袭性旋毛虫引起的嗜酸性肉芽肿反应,可在终器造成明显组织损害和功能失常。横纹肌是最常受累部位。幼虫侵袭所致心肌损害、肺浸润和局灶性神经损害,则只见于感染极重的患者。通常在吃进传染性幼虫后2~3周进入系统感染期,可能持续2个月。临床表现主要为肌痛(特别是腓肠肌和嚼肌)、眶周浮肿和发热。心肌损害可能表现为心衰和心律失常。

肠期感染能引起胃肠症候,如腹泻、痉挛性腹痛等。通常发生在误食污染肉类后1周内,持续不到2周。但加拿大北极地区的报道提示:感染海象肉的旋毛虫幼虫,可能引起历时1~3个月的腹泻。

诊断

广泛性肌痛并有嗜酸性粒细胞增多($>600/mm^3$)的患者,应想到旋毛虫病的可能。美国疾控中心(CDC)已有测试旋毛虫抗体的血清学试验。IgM抗体增高或急性期与恢复期抗体效价相差4倍以上,有助于诊断。感染后磷酸肌酸激酶(creatine phosphate kinase)和血清免疫球蛋白水平增高,血沉加速,亦可持续数周。肌肉活检(如腓肠肌活检)可能发现幼虫,但无幼虫亦不能排除诊断。

治疗和预防

如患者在成虫到达肠内时就诊(即受染后1~2周内,胃肠症状突出时),可用阿苯达唑400 mg每日2次共8~14日。现在还不清楚此药能否杀死肌肉中幼虫,故以解热、镇痛的对症疗法为主。虽然由于近来病例数太少,皮质类固醇是否确具良效,难以肯定,但如有心肌炎、神经病(如癫痫发作、局灶性软弱)或肺功能不良症候发生,应用激素可能有助于炎

症反应的减轻。

预防旋毛虫感染的主要措施是杀死肉制品中的幼虫。猪肉应充分加热熟制。冷冻、烟熏和微波烘烤作用都不可靠。

类圆线虫病

定义

粪类圆线虫(*Strongyloides stercoralis*)感染见于世界气候温暖地区,包括美国南部。免疫功能正常者感染此虫常无症状,或表现为胃肠功能失常,如腹泻、腹胀、出血等。细胞免疫缺陷者则可因线虫的自行感染和超感染性生活史而使总负荷量大为增加。免疫功能缺陷宿主可因幼虫向异常部位如脑、胰、肾等处播散,酿成危及生命的急性肺病和脏器功能失常。

病原

粪类圆线虫感染是因皮肤接触土壤中自由生活的丝状幼虫而发生的。其钻入皮肤后,即经静脉循环入肺,堵塞肺内小血管。以后杆状幼虫溃入肺泡间隙,沿支气管树上行,终被咽下,在十二指肠和空肠上端发育为成虫,在黏膜和黏膜下生活及产卵。虫卵释出杆状幼虫,随大便排出体外。土壤中传染性丝状蚴以两种方式产生,即直接由杆状幼虫转化,或间接由自由生存的中间型转化而来。

粪类圆线虫生活史中有几个非寻常特征,是认识此虫何以能酿成致命性病变必须了解的。首先,与绝大多数人类蠕虫不同,成虫能在消化道通过孤雌生殖(单性生殖)(parthogenesis)进行繁殖,因此无需与外界传染性幼虫反复接触,即可使宿主体内总负荷量大为增加。其次,杆状蚴在消化道内像随大便排出体外一样,也能发育为传染性丝状蚴。免疫缺陷宿主即可通过前一途径形成自体感染,幼虫直接通过肠道(体内自体感染)或由肛周皮肤(体外自体感染)进入新一轮移行和入肺发育。如果这种情况多次发生,就可构成超染综合征(hyperinfection syndrome)。播散性类圆线虫病即包括超染现象,此时幼虫可以移行到通常不会到达的脏器如中枢神经系统(CNS),引起病理改变。

流行病学

粪类圆线虫感染流行于非洲、亚洲、拉丁美洲以及东欧和南欧一些地区。根据大便中检查杆状蚴的流行率,从撒哈拉以南非洲的40%以上到东欧农村的1% ~7%不等。美国感染发生在阿巴拉契亚(Appalachia)山地区及其他南部地区。流行率0.4% ~3%。亚洲难民中感染率比美国本地人高。调查中,男子同性恋者的感染率为3.9%。但流行率研究大多失之偏低,因为它们是以一次大便取样检查结果为依据的,敏感性不如数日或数周中多次检查时可靠。

类圆线虫病在高度拥挤、个人卫生情况不良的地方如弱智儿童管理所和战俘营(POW camps)中特别常见。另据报道,在无症状性人嗜T淋巴细胞病毒1型(HTLV-1)感染者中,粪类圆线虫感染率也异常增高。

发病机制

成虫和幼虫钻入小肠上段,引起一种以固有层嗜酸性粒细胞和单核细胞浸润为组织病理学特征的肠炎。肉眼可见黏膜水肿和萎缩。严重病例可见溃疡性损害和出血。丝状蚴在肺内引起单核和嗜酸性粒细胞构成的肺泡炎症反应。超染综合征时,可能融合而引起肺泡出血。

细胞免疫缺陷病人,可因自体感染而使体内虫负荷量异常增高(超染性),引起播散性类圆线虫病。可能陷于这种境地的情况是:长期服用皮质类固醇,肾移植受体,Hodgkin病及其他淋巴瘤患者,白血病患者等。由于粪类圆线虫可以存在多年而无症状,但一旦免疫状态发生改变,就可能使原来无症状感染转变为超染状态。从这点来说,获得性免疫缺陷综合征(AIDS)和播散性类圆线虫病可能存在某种联系。

临床表现

免疫活力正常的感染者,50%以上皆无症状。但免疫缺陷者感染中有多少是有临床症候的,现仍未详。

粪类圆线虫感染的临床表现,是由于上消化道内有成虫存在,幼虫侵入肺和皮肤以及闯入异常部位如

脑、眼、胰、肾时引起的相关病理反应。但免疫功能正常宿主很少会因幼虫在肠外移行而引起症候。

胃肠症状一般表现为腹部胀气，上腹隐痛，恶心腹泻等。进食可使症状加重。肠类圆线虫病患者有便血（hematochezia）和黑便（melena）的不到20%。发生症状的主要病因是麻痹性肠梗阻、小肠梗阻和吸收不良综合征。

免疫功能缺损者超染综合征的肺症候与成人呼吸窘迫综合征（ARDS）相似，即突发急性呼吸困难、咳嗽咯痰和咯血，伴有发热、呼吸急促、低氧血症和呼吸性碱中毒。类圆线虫幼虫也能侵入CNS、胰和眼，引起该处组织破坏的相关症候。

皮肤征象包括自限性匐行疹和肛周匐行疹（larva currens）。后者更常见，是上述体外自体感染过程产生的丝状蚴移行所致。幼虫在臀部、股上和下腹等处，引起匐行性红斑性丘疹性损害，有时为荨麻疹。在南太平洋战争的前战俘中，曾发现肛周匐行疹。

诊断

确诊粪类圆线虫感染，须从宿主组织或胃肠及肺分泌物中找到幼虫。大便中如有丝状蚴，即有活动性自体感染发生。

诊断肠类圆线虫病的最简捷方法是以新鲜大便直接涂片做寄生虫检查。杆状蚴长225～380 μm。反复检查及大便浓集检查，可使检出率从约25%提高到80%。如大便检查阴性，还可以十二指肠抽吸液或下查绳至小肠上段进行检查。血清学检查虽很敏感，但仍未普及。肠粪类圆虫感染的鉴别诊断包括肠炎性腹泻（sprue）、消化性溃疡、局部肠炎和溃疡性结肠炎等。

诊断超染综合征和播散性类圆线虫病，须由胃肠分泌液中检出丝状蚴（长约500～600 mm），已见前述，或由肺组织、分泌物或冲洗液（如支气管肺泡灌洗时）或痰中检出丝状蚴。免疫功能障碍者由CSF、腹腔冲洗、肾、尿、皮肤和脑亦可检出幼虫。

实验室检查常见的改变还有嗜酸性粒细胞增多。但免疫功能障碍宿主可能无此改变。因此鉴别诊断时虽无嗜酸性粒细胞增多，也不能排除类圆线虫病。超染和播散性类圆线虫病的鉴别诊断包括致死性细菌或真菌性脓毒症。

并发症

播散性类圆线虫病常伴有真菌或细菌性脓毒症。革兰阴性肠球菌和多微生物性败血症亦有报道，可能为幼虫移行使肠内微生物移位所致。

治疗

无并发症肠类圆线虫病治疗可用伊维菌素（ivermectin）[200 μg/（kg · d） 1～2 日]，寄生虫学治愈率在90%以上。免疫缺陷病人的治疗可能须再延长数日，并须严密监护。症状好转，胃肠分泌物及其他部位皆无幼虫发现，即表明治愈。皮肤激素及其他免疫抑制剂尽量停用。

预防

避免皮肤与污染土壤接触，即可防止感染。疫区免疫障碍者应劝告不要赤足行走。疫区居民如处于免疫抑制状态（如接受肾移植），应做3次大便检查（幼虫），如为阳性应予治疗。由于在这种检查下，感染者亦能误作未受染，因此有些专家主张拟做医源性免疫抑制的月份，提前预防性应用噻苯达唑[50 mg/（kg · d）每日2次共2日，极量3 g/d]或伊维菌素。粪类圆线虫血清学检查阳性，也是免疫抑制前应用噻苯达唑的指征。

推荐阅读

Crompton DWT. *Ascaris* and ascariasis. Adv Parasitol, 2001, 48: 285－375.

有关蛔虫和蛔虫病的全面综述。

Devault GA Jr, King JW, Rohr MS, et al. Opportunistic infecticon with *Strongyloides stercoralis* in renal transplantation. Rev Infect Dis, 1990, 12: 653－671.

讨论肾移植病人的粪类圆线虫机会性感染，对免疫缺陷宿主的超染综合征表现及处理，都有

精彩论述。

Drugs for parasitic infections. Med Lett,2002,1127:1.

人类寄生虫感染药物治疗的最新资料。

Glickman LT,Magnaval JF. Zoonotic roundworm infections. Infect Dis Clin North Am,1994,7:717 - 732.

人兽共患寄生虫病,对VLM及OLM论述甚详。

Hall A,Holland C. Geographical variation in *Ascaris lumbricoides* fecundity and its implication for helminth control. Parasitol Today,2000,16:540 - 544.

讨论人蛔虫的公共卫生意义和蛔虫病的传播动态。

MacLean JD,Viallet J,Law C,et al. Trichinosis in the Canadian Arctic:Report of five outbreaks and a new clnical syndrome. J Infect Dis,1989,160:513 - 520.

加拿大北极地区是全世界旋毛虫病发生最多的地区,报告5次突发事件和一种新临床症候。

Mahmoud AA. Strongyloidiasis. Clin Infect Dis,1996,21:949 - 952.

类圆线虫病诊断和治疗的综述。

Moorhead A,Grunenwald PI,Dietz VJ,Schantz P. Trichinellosis in the United States,1991 ~ 1996:Declining but not gone. Am J Trop Med Hyg,1999,60:66 - 69.

美国旋毛虫病发生率虽在降低,但未消失,并讨论该病在美国的传播方式。

Robinson PD,Lindo JF,Neva FA,et al. Immunoepidemiologic studies of *Strongyloides stercoralis* and human T lymphotropic virus type 1 infection in Jamaica. Infect Dis,1994,169:692 - 696.

讨论HTLV-1感染与粪类圆线虫病的关系。

Sarangarajan R, Ranganathan A, Belmonte AH, Tchertkoff V. *Strongyloides stercoralis* infection in AIDS. AIDS Patient Care STDS,1997,407 - 414.

讨论粪类圆线虫在AIDS病人中的播散情况。

Tsai HC,Liu YC,Kunin CM,Lee SJ,et al. Eosinophilic meningitis caused by *Angiostrongylus cantonensis*:Report of 17 cases. Am J Med,2001,111:109 - 114.

广州管圆线虫所致嗜酸性粒细胞增多性脑膜炎17例报告并有精彩评述。

Woolhouse ME,Taylor LH,Haydon DT. Population biology of multihost pathogens. Science,2001,292:1109 - 1112.

多宿主蠕虫的群体生物学综述。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,胡镇球,方嘉庆 校)

第 405 章

丝虫病

David O. Freedman

定义

丝虫病(filariases)是节肢动物传播的一组人类寄生虫病,病原是细丝样线虫,成虫寄居于淋巴管或结缔组织。感染人类的丝虫有以下 8 种(表 405-1):班氏丝虫,马来丝虫,帝汶丝虫,旋盘尾丝虫,罗阿丝虫(眼丝虫),链尾曼森线虫,常现曼森线虫,奥氏曼森线虫。世界上人类丝虫病,主要是班氏丝虫、马来丝虫和旋盘尾丝虫 3 种所致,感染人数约 1.5 亿。但在旅游回国人员和移民中,罗阿丝虫相对常见。

人类宿主感染始于受染虫媒的叮咬(表 405-1)。传染蚴以此而进入新宿主皮肤或血中,至少须经 3 ~ 12 个月,雌虫才能成熟并产生称为**微丝蚴**(microfilariae)的幼虫。微丝蚴进入血流,或经皮肤移行,被另一节肢动物虫媒摄入,在其体内发育为新的传染蚴,当虫媒叮食另一宿主时,即可种入,完成其生活史。通常只有反复和长时接触传染蚴,才能发生感染。感染建立后,成虫在人类宿主体内不再繁殖。但成虫可以生存 5 ~ 15 年,因此是慢性病。微丝蚴约生存 5 ~ 15 月。由于无症状性潜伏期时间很长,而很多丝虫感染时都只有非特异性症状,因此收集到相关旅游史的机遇大为减少。

病情表现不一。成虫本身能在组织中引起慢性炎症反应,而其他丝虫病时,微丝蚴在组织中移行,可能发生异常反应。新接触感染者的急性症状表现,比疫区居民慢性感染的表现更为激烈。

确诊任何丝虫感染,一般皆须由血液或皮肤组织中检出 170 ~ 300 μm 长、5 ~ 9 μm 宽的微丝蚴。根据外鞘之有无、尾核分布和源出组织,一般即足以做出种的鉴别。采取血样的时间,必须根据病人的流行病学背景,符合感染丝虫的活动规律。现有血清学检测方法采用的都是原始的异质性抗原制品,阳性结果并无种特异性(species-specific)意义,疫区居民无论当前是否受到感染,都会有抗体存在。但对来自非疫区、估计原来应为血清学阴性的人,阳性结果可能有助于诊断。

乙胺嗪(diethylcarbamazine; DEC)和伊维菌素(ivermectin)是治疗丝虫病的主药。DEC 对罗阿丝虫和淋巴管丝虫病成虫有明显杀虫作用。非疫区病人以后不会再接触疫情,以杀成虫剂反复治疗求得治愈更为重要。DEC 对除奥氏和常现曼森线虫以外各种人类丝虫病,都有杀微丝蚴作用。伊维菌素不是杀成虫剂,但对旋盘尾丝虫、班氏丝虫、各种布氏丝虫、罗阿丝虫、奥氏曼森线虫和链尾曼森线虫,皆有杀微丝蚴作用,对微丝蚴血症(microfilaremia)的抑制作用,自数周至数月不等。治疗方法视根本目的而异,即是为使具体病人得到治愈,还是使社会群体普遍通过 1 剂疗法抑制微丝蚴,以切断虫媒的传播。阿苯达唑(albendazole)虽有明显抗丝虫作用,但因资料缺乏,目前还不能作为具体病人一线治疗药物推出。

淋巴管丝虫病

病原

班氏丝虫(班氏吴策线虫,*Wuchereria bancrofti*)、马来丝虫(马来布氏丝虫,*Brugia malayi*)和帝汶丝虫(*B. timori*)的成虫都是蜷曲在淋巴结中的线样蠕虫,但据超声检查发现在输入淋巴管中虫体是舒展的。雌虫约比雄虫大一倍(长 80 ~ 100 mm,宽 0.2 ~ 0.3 mm),产生的微丝蚴在末梢血中循环,直至被中间宿主蚊所摄取。在蚊体内孵育 1 ~ 3 周,该蚊叮咬另一宿主时,传染蚴即由叮咬处钻入皮肤。在新宿主淋巴

表 405-1

人类常见丝虫

种属	分布	虫媒	主要病变	微丝蚴		
				主要部位	周期性	外鞘
班氏丝虫	热带地区	蚊	淋巴管,肺	血液、水囊肿液	夜间,亚周期性	+
马来丝虫	东南亚,西太平洋	蚊	淋巴管,肺	血液	夜间,亚周期性	+
帝汶丝虫	印尼	蚊	淋巴管	血液	夜间	+
旋盘尾丝虫	非洲,中南美	黑蝇	皮肤,眼,淋巴管	皮肤,眼	无或轻微	−
罗阿丝虫	非洲	斑虻	变应性	血液	白天	+
常现曼森线虫	非洲,南美	蠓	变应性?	血液	无	−
链尾曼森线虫	非洲	蠓	皮肤	皮肤	无	−
奥氏曼森线虫	中南非	蠓	不详	血液	无	−

管中,再经4~12个月发育,成为成虫。

流行病学

现有淋巴管丝虫病人数估计为1.2亿,90%为班氏丝虫,10%为马来丝虫。人类是班氏丝虫的唯一终宿主,别无动物贮主。班氏丝虫流行于热带和亚热带地区76个国家,包括南美、加勒比地区、非洲、亚洲和南太平洋地区。根据循环中微丝蚴出现的规律,可分为两种类型。大多数疫区都是夜间出现的一类,微丝蚴主要在夜间检出,高峰时间是在晚10:00至凌晨2:00。亚周期性班氏丝虫病只见于太平洋诸岛,循环中全天都有微丝蚴,而以午后为其出现高峰。城市天然虫媒是致乏库蚊(*Culex quinquefasciatus*),农村常为按蚊和伊蚊。

马来丝虫只限于亚洲西至印度、东北至朝鲜的地区,印尼、越南、马来西亚、中国和菲律宾也有局部灶区。马来丝虫也有两类,夜间出现的无动物贮主,印度、苏拉威西、越南和中国由曼蚊(*Mansonia*)和按蚊(*Anopheles*)传播。夜间亚周期类由曼蚊传播,马来西亚和印尼周期类和亚周期类都有。亚周期类马来丝虫能对猫构成天然感染。帝汶丝虫由按蚊传播,还只在印尼两个岛有过报道。

病理

血中微丝蚴不构成任何病变。寄居于淋巴管的成虫,则能引起一种包含细胞和体液成分的丝虫特异性局部炎症反应,而使管壁发生肥大性改变。成虫本身似未对血管构成阻塞。内皮和结缔组织增生导致扩张和腔内息肉样改变,使淋巴管的正常功能受到影响。由此引起的淋巴水肿,早期是可逆的。丝虫死后,发生坏死和肉芽肿性反应,有浆细胞、嗜酸性粒细胞和噬细胞浸润。随着时间的推移,腔内纤维化和淋巴流通受阻,使患部发生不可逆性象皮病(elephantiasis)。虽然也能发生一些沟通和侧支,但淋巴管功能仍深受其累。

至少还有两种因素,在丝虫病的不同时期也有明显作用:一是成虫不断活动的鞭笞样作用对淋巴管的机械性损害,以及丝虫排出的分泌性产物毒性效应,对尚无临床症状的感染早期非炎症期有重要作用;二是在临床发生淋巴管功能障碍的某个时期,肢体原已受累的淋巴管反复发生细菌感染,也会带来雪上加霜的不利影响。但这些因素在疾病演化过程中作用的大小和个体差异程度,目前仍未尽悉。

直到不久以前,对血中虽有微丝蚴但无丝虫感染明显临床症候的人,仍被认为是丝虫感染而非丝虫病。但是超声和放射核素淋巴闪烁摄影的淋巴系统影像检查以及受累组织活检都已证明:即使在临床尚无明显淋巴管功能障碍出现前,淋巴管结构和功能改变常已极为深重。

已从班氏丝虫、马来丝虫和旋盘尾丝虫中发现内共生性沃尔巴菌(endosymbiotic Wolbachia bacteria),这些丝虫的生存、发育和生殖皆需此菌,还能激起宿主炎症反应和常规抗寄生虫治疗后的不良反应。丝虫病治疗时抗菌药的应用问题也在研究中。

临床表现

淋巴管丝虫病的常见临床表现是无症状性微丝蚴血症、急性发作性淋巴结淋巴管炎(亦称"丝虫热")和慢性淋巴管梗阻。临床无症状的微丝蚴血症是淋巴管丝虫病的最常见结局。但患者几乎皆潜含

淋巴管损害及功能障碍。镜下血尿及低度蛋白尿常见,但临床意义仍未肯定。

逆行性淋巴结淋巴管炎急性发作伴有发冷、发热及不适,每次持续 3 ~ 15 日,每年可能发生 10 次之多,并常有进行性丝虫病症候出现。淋巴管炎发生数小时至 1 日前,受累淋巴结区常有疼痛、潮红和压痛等明显病史。但也有些人可能终生只有一两次或几次发作。淋巴结淋巴管炎最常见于腹股沟区,男子外阴淋巴管受累可致精索炎(funiculitis)、睾丸炎(orchitis)和附睾炎(epididymitis),实际上几乎任何淋巴结群和任何部位皆可受累。有丝虫热的病人,血中可有微丝蚴,但通常皆无。

急性发作自极为隐匿至严重不等,经历数月至数年,即因淋巴管功能障碍而发生阻塞性病变,先为暂时性,以后演变为慢性。凹陷性水肿演变为质地硬实的肿胀,皮下组织增厚,角化过度。皮肤发生结节性和乳头瘤性增生的同时,出现裂隙。皮肤表面失去完整性,合并细胞感染即可出现典型蜂窝织炎(cellulitis)症候,患肢水肿、发热,出现前向性淋巴管炎。很多地区最常见的慢性改变是水囊肿(睾丸鞘膜积液)(hydrocele),阴囊淋巴水肿则见于较晚期病例。很多病人此前并无急性发作史,因此所有男性患者生殖器检查断不可少。女病人外阴偶亦可有淋巴水肿。腹膜后淋巴管阻塞时,可因肾淋巴管破裂而出现间歇性乳糜尿(chyluria)。在疫区,慢性症候流行率随年龄增加。慢性病患者可能有微丝蚴血症,但大多皆无此情形。即使病情已入晚期,仍常有急性淋巴结淋巴管炎发生。

新到疫区接触感染的人(如长期来访者、军人、移民),出现典型急性炎症性症候,发展为慢性即不可逆性改变比当地出生的人快。淋巴结淋巴管炎长期剧烈发作,常使外阴受累,可在到达疫区 6 ~ 12 个月内,较快发生淋巴水肿和象皮病。但在离开疫区后,病情常迅速消失。这些人血中皆无微丝蚴。

马来丝虫病与班氏丝虫病有几点不同:前者只累及小腿,后者大腿、小腿皆可受累。马来丝虫感染浅层淋巴结,一般是腹股沟淋巴结,可化脓而形成无菌性脓肿,愈后留下典型瘢痕。马来丝虫病的临床表现常更剧烈,很少像班氏丝虫病那样以慢性淋巴水肿隐匿起病,也不会发生泌尿生殖系病变和乳糜尿。

诊断

确诊常需寄生虫学检查,从血中检出长约 250 ~ 320 μm 的微丝蚴。采取血样的时间,必须根据感染地区微丝蚴的活动规律。像检查疟疾一样,以 Giemsa 染色厚血片镜检,严重感染者可能检出微丝蚴,但此法检查相对不敏感。浓聚处理可通过碳酸酯膜滤器(polycarbonate membrane filter)(滤孔 3 μm),或以抗凝血 1 mL 加 2% 甲醛 9 mL 置锥形管内离心,以后即以滤膜本身或沉渣染色镜检。班氏丝虫的微丝蚴,有时可在尿中发现,但乳糜尿病人常难检出。各种人体组织切片中意外发现的成虫,只有经验丰富的病理学家才能鉴定,怀疑丝虫病,亦无需做淋巴结活检,除非还疑为肿瘤。

血清学试验检查丝虫抗体,应用不多,因为现有测试不能区分人类 8 种丝虫,也不能鉴别活动性感染和过去感染;有些人只是接触但未受染,亦可得出阳性结果。此外,还可与其他蠕虫感染产生交叉反应。但是有一种快速卡片试验,敏感性足以检出班氏丝虫成虫释出的特异抗体(不分昼夜血中皆有此物),是丝虫病血清学诊断上的重大进展。所需试材已有商品供应,但此试验尚未获得美国食物与药品管理局(FDA)的批准。

超声技术可以窥悉受染男子阴囊的扩张淋巴管中迅速活动("舞蹈")的成虫。这对丝虫病是有确诊意义的,但敏感性不如其他检测方法。淋巴闪烁摄影所见对丝虫病无特异性。

细菌感染、血栓性静脉炎和外伤可能误作急性丝虫性淋巴结淋巴管炎。丝虫的淋巴管炎是逆行性的,有助于与细菌性淋巴管炎的鉴别。以睾丸炎和附睾炎出现的病例,须考虑性传播疾病。慢性淋巴水肿可能由于癌症、手术后改变、先天性畸形及肾或心衰竭。体检所见,不能区分丝虫和非丝虫性淋巴水肿及象皮病。世界上有些地区的象皮病,是由于硅粉尘进入下肢损伤处的异物反应引起的。丝虫病淋巴水肿病人,血中常无微丝蚴,因此诊断须凭临床病史、流行病学特征和体检所见,血清学检查或抗原测定阳性亦有助益。

治疗

淋巴管丝虫病患者无论有无症状,皆应以乙胺嗪(DEC)治疗:6 mg/(kg·d)分 3 次服共 2 ~ 3 周。惟本品虽已获 FDA 批准,目前用药还只能与疾控中心(CDC)药物部联系(电话 401-639-3670)。副作用是由于丝虫死亡,而非药物的直接毒性,故与循环中微丝蚴数量为正相关性,主要反应为发热、寒战、头痛、

头昏、恶心、呕吐、关节痛等,一般于用药最初24~36小时出现,此后即使继续用药,亦可消失。血中微丝蚴多的病人,最初2日或在启用类固醇前,可以DEC 50~100 mg顿服开始治疗。有些病人可因成虫死亡而发生淋巴结淋巴管炎。1剂DEC即有杀微丝蚴作用,因此如控制目的是减少虫媒可获微丝蚴量以切断传播,1剂DEC即可奏效。但对病人个人,如果他不会再回疫区,则须长程DEC治疗,以杀灭成虫。如患者血中仍有微丝蚴,至少应做两个疗程治疗(相隔数月)。淋巴水肿及象皮病患者,每日应予小量DEC,至少持续1年,以确定其慢性病变中,是否还有可逆性成分存在。患肢抬高、按摩、穿弹力袜以及精心护理以防止浅表细菌或真菌感染等,都是淋巴水肿肢体护理的重要内容。怀疑合并细菌感染,应予抗生素治疗。初步试验阿苯达唑对淋巴管丝虫病,有杀成虫和杀微丝蚴作用,但剂量和治疗方案尚无成熟意见。

DEC、伊维菌素及阿苯达唑单用或联合应用,1剂疗法的杀微丝蚴作用皆可收效约1年。如此用药耐受性佳,因此是控制丝虫病传播时集体用药的理想方案。

预后

淋巴管丝虫病虽有致畸作用,社会心理影响亦甚深重,实际上死亡率是微不足道的。有些(不是所有)未获治疗的无症状微丝蚴血症患者,以后会发生症状,但决定这种临床改变的因素现仍未详。慢性症候病人中,哪些人还含有可逆成分,可由药物治疗而恢复,检测亦无良策。已离开疫区并获得适当治疗的病人,病情不应再有发展。

预防

DEC用于预防也有一定作用,剂量为10 mg/kg,每月连服2日。每年1剂DEC的集体治疗,可使当地流行率大为减低。加有DEC的片盐,可使居民中血源性微丝蚴数量控制在极低水平,从而切断传播。控制疫区虫媒则非易事,但蚊帐能收到一定效果。

热带嗜酸性粒细胞增多症

热带性肺嗜酸性粒细胞增多症(tropical pulmonary eosinophilia;TPE)是少数感染淋巴管丝虫病者中发生的一种综合征。典型病例为男性(男女之比4:1),20岁上下,见于印度、巴基斯坦、斯里兰卡、巴西或东南亚等地。典型临床表现为阵发性咳嗽与喘息(几乎皆在夜间发生)、体重减轻、低热、淋巴结病和血中嗜酸性粒细胞极度增多。胸片可见支气管血管纹理弥漫性增加,或肺中、下野出现斑驳性阴影。肺功能试验为限制性和阻塞性改变。血清免疫球蛋白E(IgE)及抗丝虫抗体水平极度增高。

据认为,TPE是免疫机制对血中微丝蚴发起的非寻常性快速清除而网罗入肺引起的。肺部症状是由于IgE介导的变态反应和对清除丝虫(班氏或马来丝虫)的炎症反应。有几份报道指出肺活检发现微丝蚴或其变性残体,支气管灌洗液中有嗜酸性粒细胞。如未治疗,可能发展为肺间质纤维化(interstitial fibrosis)。

TPE的鉴别诊断包括哮喘、Löffler综合征(可能为其他蠕虫的移行蚴所致)、变应性支气管肺曲霉病(allergic bronchopulmonary aspergillosis)、Churg-Strauss综合征或其他系统性血管炎、慢性嗜酸性粒细胞性肺炎、特发性嗜酸性粒细胞增多综合征(idiopathic hypereosinophilic syndrome)等。诊断TPE一般是根据夜间喘息、抗丝虫抗体效价极度增高、DEC治疗迅速显效和有过地域性接触背景等确定的。首选疗法是DEC 6 mg/(kg·d) 14~21日。一般不出1周,症状即可缓解,但约25%病例仍可复发,甚至在间隔数年后复发,须予复治。伊维菌素对TPE无效。

盘尾丝虫病(河盲症)

病原

旋盘尾丝虫(*Onchocerca volvulus*)传播是蚋属(*Simulium*)黑蝇叮食受染者皮肤,摄取微丝蚴。后者在虫媒体内发育为传染性幼虫,再传播给另一人类宿主。经过数月发育为成虫,盘曲在纤维性皮下结节内。感染9~18月后,成熟雌虫开始产蚴,每天每虫可产2000微丝蚴,主要在皮肤和眼组织中移行。

雌性成虫长23~70 cm,雄虫3~6 cm。微丝蚴无鞘,长200~300 μm,宽6~9 μm。成虫平均寿命8~10年,微丝蚴为13~14月。西非旋盘尾丝虫有两

种不同的株或生物型,致盲株或草原株与眼病有关,而非致盲株即丛林株一般与眼疾无关。

流行病学

盘尾丝虫病流行于34个国家,27个在赤道非洲,从大西洋岸到红海的广阔地带;拉美6国较为局限,即危地马拉、墨西哥、委内瑞拉、巴西、哥伦比亚和厄瓜多尔,另在阿拉伯半岛(也门和沙特阿拉伯)也有流行灶区。目前估计约有1800万人受染,其中失明者约27万人,另约50万人视力严重障碍。99%以上病例都在非洲撒哈拉以南,尼日利亚和扎伊尔约居其半。由于黑蝇需要含氧充分的快速流动的水道产卵、繁殖,因此虫媒和发病都集中在江河附近,往往是最肥沃的农业地区。

旋盘尾丝虫所致失明,也使患者的预期寿命比当地未失明者至少减少10年。但是失明毕竟只是患者中的很小部分,盘尾皮炎所致慢性皮肤损害和剧烈瘙痒的普遍性,则为疫区发病的主要原因。

病理

盘尾丝虫病主要累及皮肤、眼和淋巴结。炎症反应是由微丝蚴而非成虫引起的,包围似能起到免遭免疫反应的保护作用。组织损害主要是由于宿主对粒细胞分泌毒性产物的反应,特别是贴附微丝蚴的嗜酸性粒细胞分泌的颗粒蛋白。作为致盲主要病因的硬化性角膜炎(sclerosing keratitis),则是对在眼内死亡微丝蚴产生的抗原特异性淋巴细胞炎症反应,此反应似须Th_2细胞因子参与。以后角膜因新血管生成和瘢痕形成而失去透明性以致失明。不断推进的皮肤轻度炎症反应,终使弹力纤维丧失而使皮肤萎缩。淋巴结内亦有慢性炎症反应和纤维化。

临床表现

皮炎

盘尾丝虫病的瘙痒常极顽固,非止痒剂所能解除。疫区严重感染者搔抓、脱皮可至出血地步,甚至不堪困扰而自尽。本病任何阶段几乎皆可发生皮肤症候,并在此基础上出现局限性皮疹、红斑和血管水肿。盘尾皮炎(onchodermatitis)可分为5类,但对任何一位病人来说,并非互相排斥,临床表现也不一定是盘尾皮炎所特有的:1型为急性丘疹性盘尾皮炎:瘙痒性小丘疹见于肢体,肩和躯干等处,可能发展为水疱或脓疱;2型为慢性丘疹性盘尾皮炎:丘疹常为平顶,比急性损害大,但在丘疹大小和高低上差异也较大,瘙痒比急性皮疹轻;3型为苔藓化皮炎(亦称"黑皮症"〈sowda〉):剧烈瘙痒的皮疹只限于一个肢体(一般为小腿),为色素沉着性丘疹和斑块,整个肢体皆伴有浮肿;4型为萎缩:皮肤过早萎缩是由于皮肤一种以上结构性成分的变性,瘙痒不常见,但以一指在皮肤表面推动,可见细皱,以两指夹起皮肤,放开后皮肤复位慢,说明弹性丧失;5型为色素脱失:胫前区皮肤色素完全脱失区内,尚可见到色素正常的岛区,亦称"豹皮"(leopard skin)。一过性急性丘疹性皮炎几乎是疫区短期居民感染的唯一症候。

眼

眼内所有组织皆有受累报道。旋盘尾丝蚴在眼内游走时所致炎症,最初是以点状角膜炎或雪片状角膜混浊出现。裂隙灯检查可以从前房或房水中见到游离微丝蚴,但却很少从短期访问者的受染者中发现,他们一般感染程度都极轻。长期感染草原株旋盘尾丝虫,可致以纤维血管翳为特征的硬化性角膜炎。前房闪耀并有细胞成分的虹膜睫状体炎(iridocyclitis),可致虹膜粘连(synechiae)、眼压增高和继发性青光眼。脉络膜视网膜炎(chorioretinitis)和脉络膜视网膜萎缩是后眼病的常见症候。草原地区可以发生视神经炎和视神经萎缩。但短期访问受染,不致发生眼病。

皮下小结

0.5~3.0 cm大小的皮下无症状性盘尾丝虫结节(onchocercomata),最常见于骨隆起处,为能游离活动的包围小结,内含盘曲的成虫团块。拉美所见小结,常在头和上身,非洲则以髋和下肢居多。80%以上结节皆难触及,移民中轻度受染的很少检出。

淋巴结病

淋巴结病常见于腹股沟和股部。发生在绷紧的萎缩性腹部皮肤悬带中的腹股沟和股淋巴结,即形成

所谓悬挂性腹股沟。淋巴结无压痛而有纤维增生。

诊断

确诊须由浅层无血皮片检出活动的微丝蚴。此型皮肤活检是以刀片在针头或角膜巩膜活检器挑起的一小片皮肤上切取1~2 mg无血皮肤,共取6块,分别取自两侧肩、髂嵴和腓肠肌外侧,分置于小平板孔眼盐水中,即可镜检。如此无需再做皮肤的深凿活检,多份皮片镜检阳性率,比随机获取的创伤性深凿活检高。如有条件,直接以皮片丝虫DNA作聚合酶链反应(PCR)扩增,比直接镜检敏感得多。皮片如被血液污染,可能会有血中微丝蚴逸入待检标本中。如患者到过链尾丝线虫疫区,就须将皮肤固定,对微丝蚴进行染色以利鉴定。在临床装备良好的情况下,以活检或超声从任何结节中发现成虫,皆可作出诊断。抗丝虫抗体效价增高,支持盘尾丝虫病的诊断,但不能单独用于检查。嗜酸性粒细胞计数则对诊断无何意义,因为盘尾丝虫病时虽常增多,但非经常如此。

急性瘙痒性疾病时,鉴别诊断须考虑疥疮、昆虫叮咬、超敏反应、红色粟粒疹(痱子)(miliaria rubra)以及异位性(特应性)(atopic)或接触性皮炎等。移民中卡拉巴丝虫肿(Calabar swellings)(见罗阿丝虫病讨论中)、临床表现相似的局限性皮疹和轻度血管水肿等,皆与盘尾丝虫皮炎相似。慢性皮肤损害须想到类结核型麻风、链尾丝虫病和湿疹。皮肤真菌病、过去外伤和雅司也能发生色素脱失性皮肤损害。后眼损害对盘尾丝虫病并非皆为特异性。

治疗

目前尚无能杀死旋盘尾丝虫长寿成虫的无毒药物。杀微丝蚴剂伊维菌素150 μg/kg 1剂疗法,6~12月重复1次,可使症状缓解。移民中的轻度感染,6个月1剂疗法可能无效,很多医师发现最初2年左右,必须以更激烈的方式进行处理,此中原委现仍未详。对那些不再接触感染的人,治疗应持续多久,现亦不详,也许至少须达10年。同时伴有罗阿丝虫感染的病人,血中微丝蚴含量高,伊维菌素治疗可能引起一种中毒性脑病。故在有罗阿丝虫流行的地区,治疗盘尾丝虫病前,应先排除高微丝蚴血症。由于微丝蚴死亡常引起令人难以接受的反应,自荨麻疹和血管水肿至低血压以至死亡不等,因此DEC不宜再用于盘尾丝虫病微丝蚴的治疗。舒拉明(suramin)(用药须与CDC药物部联系)虽能杀死成虫,但因毒性明显甚至可能发生致死性反应,只能在极端情况下慎用。手术切除可触及结节,以减少微丝蚴负荷及其所致病变,已在一些地区收到效果。亦可出于美容目的切除结节,但不可能由此治愈感染,因为大多数结节是不能触及的。

预后

伊维菌素虽能矫治已有的早期皮肤与眼病,但须反复进行,因为成虫到时又会开始产生微丝蚴。至于皮肤萎缩性改变、硬化性角膜炎和眼后段已发生的损害,治疗是无何助益的。

预防

尚无有效疫苗及化学预防药物。到疫区旅行的人,个人以驱避剂防蚊,可能有益。1974年以来,西非推行的盘尾丝虫病控制计划,涉及对11个国家和50 000公里河流的虫媒控制,估计已使3000万人免于感染,1000万儿童得以出生在已无此病流传的地区,125 000~200 000人免于失明。建立基层组织,实施伊维菌素杀微丝蚴的社区性群体治疗,现已成为全球防治计划中的主要措施。由默克公司(Merck & Co.,Inc)捐赠的伊维菌素,每年对受染社区进行免费集体治疗,以消灭受染者皮内可供虫媒传播的微丝蚴,可望在10~15年内,切断传播环。旋盘尾丝虫尚未发现人类以外的贮主。

罗阿丝虫病

病原和流行病学

罗阿罗阿丝虫(*Loa loa*)是非洲眼丝虫,流行只限中非和西非热带雨林区。流行率和地方流行性尚无确切资料,但似以加蓬、喀麦隆、刚果、中非共和国等地流行最多。罗阿成虫(雌虫长50~70 mm,雄虫长25~35 mm)以不断移行状态,寄生于皮下组织。微丝蚴在血中,为昼现性规律,高峰在中午至下午

4:00之间。虫媒是斑虻属(*Chrysops*)。暂住时获致感染所需接触时间似比其他丝虫短。

病理

成虫引起的血管水肿性反应,发生机制所知尚少。从新受染者血清 IgE 水平极度增高和嗜酸性粒细胞增多、常见卡拉巴丝虫肿看来,显示是对成虫或其产物的超敏反应。

临床表现

比起其他丝虫感染来,疫区短期居民和旅游者的感染临床症候比当地人剧烈得多。非疫区感染者血中常无微丝蚴,变应症状严重,"卡拉巴肿"多见而易致功能障碍,并有瘙痒及荨麻疹。卡拉巴肿的局限性短暂红斑和血管水肿区(直径可达 5 ~ 10 cm),主要见于肢体,持续 1 ~3 日。皮下成虫大小可以目击,很少越过结膜。疫区居民感染多无症状,而有微丝蚴血症,卡拉巴肿和变应症候发生率低得多。这些人中,约 50% 有眼丝虫。慢性感染者中,肾病和心肌病极为少见。

诊断

确诊须从午后血片中发现典型带鞘微丝蚴。非疫区感染者血中一般皆无微丝蚴,通常不能通过寄生虫学检查作出诊断,而需依据典型病史、临床表现、血中嗜酸性粒细胞增多和抗丝虫抗体效价增高等。但旋盘尾丝虫、常现曼森线虫、奥氏曼森线虫和链尾曼森线虫等所致症候,皆可与此重合,故如流行病学上有此可能,应注意检查血和皮肤微丝蚴,以资排除。罗阿成虫跨越结膜或至皮下时,偶可剔除。有时是在 DEC 治疗开始后,因成虫死亡处隆起而由皮下活检作出诊断。

治疗和预后

DEC 6 ~ 10 mg/(kg · d)共 21 日,对微丝蚴和成虫都有杀虫作用。复治与否应由临床情况决定,可能需经多程 DEC 治疗,才能使临床症候完全消失。约半数受染者可由 1 个疗程治愈,未愈病例中,得由第 2 疗程治愈者又约半数。即使在有效治疗下,嗜酸性粒细胞增多和抗丝虫效价增高消失也很慢,因此不宜用于治愈的随访。但如治疗 6 个月后,抗体效价或嗜酸性粒细胞数仍无改变或尚在增长,则应认为到此为止治疗都是失败的。

任何血中有微丝蚴的病人,都应接受 DEC 治疗,最初数日剂量要小(50 mg/d),并应考虑皮质激素预处理。每毫升血中微丝蚴达数百条以上时,DEC 诱发的死亡微丝蚴炎症反应可能发展至脑病和死亡。如有条件,这类患者可由分离输血法(apheresis)清除循环中微丝蚴后,再做 DEC 治疗。如无此条件,还有数量有限的资料主张对高度微丝蚴血症者以阿苯达唑治疗(200 mg 每日 2 次共 21 日),因为本品似为中度杀成虫作用,而对微丝蚴无效。伊维菌素则为杀微丝蚴剂,而无杀成虫作用,故对高度微丝蚴血症者可能引起中毒性脑病。如有相关流行病学背景,在启用 DEC 治疗前,须先认真除外盘尾丝虫病,以防由于旋盘微丝蚴死亡而发生中毒反应。

预防

预防性应用 DEC(每周 300 mg),可以有效防止罗阿丝虫病。

龙线虫病

龙线虫病(dracunculiasis)即豚鼠蠕虫病,病原麦地那龙线虫(*Dracunculus medinensis*)现已接近消灭。经过全球努力,发病数已从 1986 年的 20 个国家 320 万例,减至 2001 年的 63 000 例,其中 78% 都在苏丹。印度次大陆已经消失,撒哈拉以南非洲地区还有 13 个国家尚有残余病例。

人类传播是由于饮用水被称为桡足虫(copepods)的甲壳类(带有幼虫)所污染。约经 1 年,长约 1 米的成熟雌虫即可经皮肤出现,一般是在小腿或足。此时如人类宿主把该处浸泡在饮用水源处,雌虫即可把成千上万的幼虫排入水中。雌虫出现处一般都有一疼痛的水疱性损害,破溃成疮,常有发热和变应性症状如喘息、荨麻疹等。患者可能以此而病休数周或数月,一般都在种植和收获的大忙季节。溃疡常因继发细菌感染而形成脓肿。

线虫出现时，每天可用一小棍卷曲抽出数厘米。化疗无效，但可手术切除。预防为供应清洁饮水。

其他丝虫病

常现丝虫病

整个中非和拉美东北部都有常现曼森线虫(常现丝虫)(*Mansonella perstans*)感染发生，但确切数字仍未详。血中微丝蚴出现无周期性，成虫栖息浆膜腔(胸、腹和心包腔)以及肠系膜、肾周围和腹膜后组织。多数患者皆无症状，至多是轻微症状，但因其所在地区与人类另几种丝虫重合，也使其临床症候的认定较难。已报道的表现如短暂血管水肿性肿胀、瘙痒、发热、头痛、关节痛、腹痛、神经症候等。心包炎和肝炎亦有记载。嗜酸性粒细胞增多和抗丝虫抗体及肝炎亦有记载。嗜酸性粒细胞增多和抗丝虫抗体效价增高常见。尚无可靠治疗。DEC和伊维菌素显然无效。阿苯达唑(400 mg/d 分2次服)或甲苯达唑(100 mg/d 分2次服)疗程至少1月，据报道有一定效果。

链尾丝虫病

链尾曼森线虫(链尾线虫)(*Mansonella streptocerca*)由蠓(蚋)类(midges)传播，原来认为只限于从加纳到扎伊尔的非洲热带林区，但近来远至东非的乌干达亦有报道。成虫在皮下，具有典型钩尾的微丝蚴匿居皮肤，以上身最为常见。眼不致受累。感染常无症状，但约24%感染者躯体和上肢出现与盘尾丝虫皮炎类似的急性或慢性丘疹性皮炎。腹股沟淋巴腺肿亦常见。流行重合区须取皮片染色以鉴别链尾丝虫与旋盘尾丝虫。但二者的成虫和微丝蚴皆可以DEC[6 mg/(kg · d)共2周]杀死。伊维菌素150 mg/kg顿服为杀微丝蚴剂。

奥氏丝虫感染

奥氏丝虫(奥氏曼森线虫)(*Mansonella ozzardi*)只见于中南美和加勒比地区某些岛屿。微丝蚴在血中出现无周期性，成虫寄居何处尚未详。迄今成虫还只发现两次，都是在腹腔发现的。虽然一般认为无致病性，但也有关节痛、头痛、发热、肺症状、淋巴结痛、肝肿大和瘙痒性皮疹等报道。伊维菌素150 μg/kg 1剂顿服，抑制微丝蚴血症至少可保持数月，但对成虫似无功效。DEC无效。

人畜共患性丝虫感染

有几种动物丝虫，如狗的匐行恶丝虫(*Dirofilaria repens*)和犬恶丝虫(*D. immitis*)以及浣熊的纤细犬丝虫(*D. tenuis*)，罕见情况下亦可感染人类。分布遍及世界各地，热带和非热带皆可见到。这些丝虫在人体未及发育为成虫前，即在幼虫阶段夭亡。寄生部位犬恶丝虫在肺(以钱币样损害出现)，其他恶丝虫在皮下组织和淋巴结。皮下组织的损害可能移行。**人兽共患性布氏丝虫感染**(zoonotic *Brugia* sp. infection)位于淋巴结。嗜酸性粒细胞增多及抗丝虫抗体阳性皆不常见。手术切除损害是诊断也是治疗方法。化疗皆无效验。

推荐阅读

Boussinesq M, Gardon J. Prevalences of *Loa loa* microfilaremia throughout the area endemic for the infection. Am Trop Med Parasitol, 1997, 91:573 - 589.

罗阿丝虫微丝蚴血症的地域分布研究，流行资料引用到乡村水平。

Burnham G. Onchocerciasis. Lancet, 1998, 351:1341 - 1346.

有关盘尾丝虫病临床、寄生虫学和流行病学的简明评述。

Fischer P, Bamuhiiga J, Buttner DW. Occurrence and diagnosis of *Mansonella streptocerca* in Uganda. Acta Tropica, 1997, 63:43 - 55.

乌干达链尾丝虫的流行和诊断，本文是积25年研究资料提出的第一份大规模临床研究报道。

Hoerauf A, Mand S, Volkmann L, et al. Doxycycline in the treatment of human onchocerciasis: Kinetics of *Wolbachia* endobacteria reduction and of inhibition of embryognesis in female *Onchocerca* worms. Microbes Infect, 2003, 5:26 - 73.

多西环素辅助治疗丝虫病的报道。

Michael E, Bundy DAP, Grenfell BT. Re-assessing the global prevalence and distribution of lymphatic filariasis. Parasitology, 1996, 112:409 - 428.

有关淋巴管丝虫病全球流行态势和分布状况的报道，本文是迄今最全面的评述，并有大量文献资料。

Pani S, Subramanyam Reddy G, Das L, et al. Tolerability and efficacy of single dose albendazole, diethylcarbamazine (DEC) or co-administration of albendazole with DEC in the clearance of *Wuchereria bancrofti* in asymptomatic microfilaraemic volunteers in Pondicherry. South India: A hospital-based study. Filaria J, 2002, 1:1.

作者等研究证明：单用阿苯达唑或与DEC合用，治疗班氏丝虫，可能是最佳选项。

(王贤才，郭聚甫 译；曾汉英，高立美，方嘉庆 校)

第406章

节肢动物和水蛭

David Schlossberg

节肢动物(arthropods)是两侧对称的无脊椎动物,有外骨骼,虫体分节,附肢关联。节肢动物门中,与人类疾病有关的6个纲是:蜘蛛纲(*Arachnida*),舌形虫纲(*Pentastomida*),唇足纲(*Chilopoda*),倍足亚纲(*Diplopoda*),甲壳纲(*Crustacea*),昆虫纲(*Insecta*)。本章要讨论的纲及其成员见表406-1。

节肢动物对人类直接或间接致病:既可通过叮咬、刺螫、注毒、激起超敏反应,亦可作为虫媒传播传染性病原体。因此节肢动物是人类与古老瘟疫如鼠疫、伤寒和疟疾之间的中介。

节肢动物传播的感染见表406-2,由于它们都已在本书有关篇章做过较详论述,故不再在此重复。

疥疮(疥螨病)

螨(mites)是小蛛样物,小如沙粒。头胸与腹已融为一体。疥螨(*Sarcoptes scabei*)是最为人熟知的疥疮(疥螨病)病原。分布遍及世界,与战争、贫穷、营养不良和性乱有关。疥螨虽常引起剧烈皮肤症候,但不传播其他传染病。

疥螨传播是通过皮肤接触,如握手、共用卧具、性关系等。亦可通过污物传播,因为疥螨离开人皮肤还能生存2~3日,还能侵染衣服、毛巾和床单。螨被体温激活后,2~3分钟内,即在皮下潜行至角质层底部。雌虫移动速度是每日2~3 mm,并在隧道中产卵。雄螨就在雌螨隧道边钻出侧室或分支,但很难见到,因为它比雌螨还小,交配后1~2天即死亡。故隧道中有螨、螨粪和卵。约经2~3日形成幼虫,再经稚虫期脱皮而为成虫。以上过程约为10~17日。雌螨约活4~5周,总共产卵40~50枚。

临床表现

典型损害是雌螨上方的小丘疹,起伏或成线样隧道即其移动径迹。典型部位是指(趾)间、腕褶、腋窝、足、股、妇女乳头、外阴、臀部和腰部。阴茎和臀部的结痂、脱屑及瘙痒性丘疹,几可视为疥疮的特有症候。婴儿还可累及头、颈、掌、跖等成人不会发生的部位,但老人和免疫抑制成人(如获得性免疫缺陷综合征〈AIDS〉病人),头、颈亦可受累。

以上损害可致剧痒,夜间尤甚。除隧道外,还可发生全身性皮疹。其他继发性局部征象还有荨麻疹、湿疹样斑块、抓痕、脓疱病等。合并链球菌感染致有链后肾小球肾炎者亦偶见。

表406-1

医学领域中重要节肢动物

1. 蜘蛛纲(足4对)
   A. 蜱螨亚纲:蜱,螨
   B. 蜘蛛目:蜘蛛
   C. 蝎目
2. 舌形虫纲:舌形虫
3. 唇足纲:蜈蚣
4. 倍足纲:千足虫
5. 甲壳纲
   A. 桡足亚纲:剑水蚤
   B. 十足目:小虾(河虾),龙虾(大螯虾),喇蛄(小龙虾),蟹
6. 昆虫纲(足3对)
   A. 虱目:虱
   B. 鞘翅目:甲虫
   C. 双翅目:蚊蝇(蚊,黑蝇,蠓,马蝇,斑虻,绿蝇,采采蝇,厩螯蝇,白蛉,家蝇,丽蝇,蟑螂;蝇蛆病)
   D. 半翅目:臭虫,猎蝽
   E. 膜翅目:蚂蚁,蜜蜂
   F. 鳞翅目:蛾,毛虫,胡蜂(黄蜂)
   G. 蚤目:蚤

表 406-2

感染的节肢动物传媒

螨	立克次体痘,丛林斑疹伤寒(恙虫病)
蜱	科罗拉多蜱热,病毒性脑炎(如波瓦脑炎,跳跃病〈羊脑脊髓炎〉),病毒性出血热(如克里米亚-刚果出血热,鄂木斯克出血热),埃利希体病,回归热,莱姆病,蜱传立克次体病(如落基山斑疹热,地中海蜱热),巴贝虫病,土拉菌病
甲壳类	龙线虫病,线虫和绦虫侵染,并殖吸虫病
虱	斑疹伤寒,战壕热,回归热
蚊	疟疾,丝虫病,病毒性脑炎(如西尼罗河病毒,东部马脑炎),登革热,黄热病
斑虻	罗阿丝虫病,土拉菌病
黑蝇(蚋类)	盘尾丝虫病
采采蝇	锥虫病
白蛉	利什曼病,巴尔通体病,白蛉热
猎蝽	Chagas 病
蚤	鼠疫,鼠型斑疹伤寒,亨氏巴尔通体?,猫立克次体,犬复孔绦虫,缩小膜壳绦虫

很多临床表现是由于致敏。如初发感染潜伏期2周至2月,这是致敏所需时间。但以后感染1~4日后即开始瘙痒。较长潜伏期内,患者可能毫无症状,但却能传播此症。一家数人出现典型损害,是提示疥疮的重要线索。

老人和免疫抑制病人可无皮肤反应,瘙痒而炎症轻微。因此养老院、婴儿室和早期艾滋病者中突发疥螨可能未被注意。接受局部或系统性皮质类固醇的病人,疥疮亦可无症状("隐性疥疮",*scabies incognito*)。诊断可由皮肤隧道或丘疹的刮屑作出,或在疑为受累处以可洗墨汁或四环素涂布(后者能在 Wood 光下显示荧光),洗去后,残留的墨水或四环素即指示隧道。镜检诊断法是可在刀片上置以矿油,使之流入隧道或丘疹,再轻轻搔刮(至有针刺样出血),即可将矿油与刮屑混合物涂片,镜下检查螨、卵和粪粒。

疥疮亦可以其他方式出现。结节性疥疮(nodular scabies)为腹股沟、腋窝和外阴出现的红褐色丘疹和结节。组织病理学上可能很像 Hodgkin 病,因其多核细胞类似 Reed-Sternberg 细胞。大疱性疥疮(bullous scabies)见于婴儿和儿童,类似大疱性脓疱病(bullous impetigo)甚至天疱疮(pemphigus)。成人的水疱性疥疮损害有如疱疹样皮炎(dermatitis herpetiformis),特别是位于骶部和臀部时。可使动物发生疥疮(mange)的疥螨,在人与马、狗及其他受染动物直接接触时,亦可传播给人。不过这些疥螨虽能引起水疱和丘疹,不能在人际间传播。细胞免疫失常及老人中可见**结痂性疥疮**(Norwegian or crusted scabies),表现为局部或全身性皮炎,并有脱屑和结痂。肢体受累时,指或趾甲受累可甚深重。瘙痒则常甚轻微。本病潜藏的疥螨,成千上万,而不是通常疥疮时的3~50。因此传染性极强。诊断较易,因为疥螨为数极多,刮屑镜检不难发现。此型疥疮可能合并菌血症。

治疗

治疗首选扑灭司林(permethrin;Elimite)。以其乳剂从头至足遍涂,8~14 小时后洗去。通常用药一次即可。婴儿涂药,头皮、颞部及额部亦须包括在内。克罗米通(crotamiton;Eurax)亦有效。颈以下皆须用药,24 小时后重复一次。48 小时后让病人洗澡,洗去克罗米通。婴儿亦须全身涂布。林丹(lindane;Kwell)作为治疗主药,已应用多年,但因碍于毒性而使其应用受限;林丹吸入过多,可致中枢神经系统(CNS)毒性,故不应用于结痂性疥疮、早产婴儿、幼儿、孕妇、乳母及有癫痫发作史的病人。治疗结痂性疥疮时,患者应先洗澡,再用洗剂,12 小时后重复一次。1 周后还须用药一次,如尚须用药,应再作一次刮屑检查。

文献报道支持伊维菌素(ivermectin)单用或与其他外用制剂合用,治疗疥疮。本品用于这一指征,美国尚未获准,对孕妇和体重 <15 kg 儿童的安全性也未肯定,但本品 200 μg/kg 1 剂口服,已发现对结痂性疥疮尤具宏效,而外用药则可能很难透入痂内。伊维菌素还被用于单位内部的暴发性流行,因为只需服药 1 剂,便于大量病人的集体服药防治。有些专家建议对严重感染和治疗失败病例可再给 1 剂。

结节性疥疮可在病损内注射类固醇,抗疥药对结节性疥疮无效,因为到此病期已无螨存在。所幸假以时日自然病史即可结束。

以上所述各种治疗,有一点很重要,即用药时务须遵照药厂说明。患者要修剪指(趾)甲,并以牙刷刷洗甲下组织(牙刷用后扔弃)。亲密接触者和有过肌肤之亲的家庭成员,亦应治疗,不要等到损害出现后再为治疗。家具、地毯无需清洁,但卧具、枕套、床单、衣服以及 48 小时前穿过的内衣,应以热水浸洗或干洗。

经过一个疗程的治疗,疥疮即无传染性。在医院里,患者在治疗后,尚须隔离接触 24 小时。衣服和内衣应置塑料洗衣袋中,只能由戴手套的工作人员处置。结痂性疥疮病人要特别注意,因其传染性极高,这类患者应予隔离。

表 406-3

虱和疥疮的治疗

	治疗	备用疗法
虱		
头虱	1%扑灭司林(Nix) 清洁衣帽	5%扑灭司林(Elimite) 除虫菊素(RID) 马拉硫磷(Ovide) 林丹(Kwell) 伊维菌素*
阴虱	1%扑灭司林(Nix) 清洁衣服和卧具	除虫菊素(RID) 林丹
体虱	清洁衣服	
睫毛	凡士林(矿脂)	黄氧化汞
接触者	如有长虱迹象应予治疗	
疥疮		
典型损害	5%扑灭司林(Elimite) 清洁衣服和卧具	克罗米通(Eurax) 林丹(Kwell) 伊维菌素*†
结痂性	5%扑灭司林(Elimite) 清洁衣服和卧具	克罗米通(Eurax) 林丹(Kwell) 伊维菌素*†
结节性	损害内注射类固醇	
接触者	按典型疥疮治疗	

*伊维菌素用于这项指征,美国尚未取得官方批准;对孕妇和体重<15 kg儿科病人的安全性,也未肯定。

†应按药厂说明用药。

疥疮治疗后,瘙痒仍可持续1~2周。这种情况大多不是由于治疗失败,但可给予对症性止痒处理。疥疮治疗归纳如表406-3。

其他螨类

除疥螨外,螨类一般不构成持久性侵染。它们大多都能因叮咬而引起瘙痒及变态反应。但由于人类受累只是暂时性,治疗为对症处理,包括为宠物及局部环境清除螨类。皮质类固醇外用及抗组胺剂口服有效。

毛囊螨(follicle mite)为见于面部的蠕虫样长螨(蠕螨属,*Demodex*),匿居毛囊及皮脂腺内。很少引起不适而需治疗,但也有些病人的酒渣鼻(rosacea)和睫炎(blepharitis),局部治疗仍能收效。尘螨(dust mite)虽不叮咬,但接触此物可能引起鼻炎、哮喘和儿童湿疹。如有这些螨类侵染,应对住宅进行处置,如清洁地毯、被褥、毛毯,减低室内湿度。禽螨(fowl mites)随同鸟类(如鸽)侵染人类,因能叮咬,故能引起局部皮炎。有些可能成为重要虫媒。如作为禽螨的林禽刺螨(*Ornithonyssus sylviarum*)能传播西部马脑炎病毒,还从作为鸡螨(chick mites)的鸡皮刺螨(*Dermanyssus gallinae*)分离到圣路易脑炎及西部马脑炎病毒。

各种家甜食螨(food mites)如虱状蒲螨(*pyemotes ventricosus*)与乳酪、谷物、蔗糖、面粉、干菜制品等食物有关。这些螨类还能钻人表皮浅层,引起丘疹水疱性和荨麻疹性皮疹。有时还可致发热、腹泻和食欲不振。但更常见的是引起慢性皮炎,而被认为与"食品店员痒病"("杂货铺痒病",grocer's itch)、"干椰肉痒病"("椰螨皮炎",copraitch)、"干果皮炎"(dried fruit dermatitis)以及加工香子兰或香草荚果者的"香子兰中毒"("香草中毒",vanillism)等症候有关,有些家甜食螨被吸入后,能引起肺浸润和末梢血中嗜酸性粒细胞增多即所谓**螨病**(acariasis)。

非疥疮螨类中,最为人熟知的是秋蚲(harvest mites),为恙螨属(*Trombicula*),野炊和宿营者常遭此害。秋蚲为亮黄或红色,附着于贴身内衣,特别是踝、腹股沟和腰等处。它们不在皮内穴行,而是在汗腺管口或毛囊基部就食数日。侵染人体的是幼虫,不是成虫。幼虫很小,长约0.2 mm,成虫约1 mm。叮咬后最初反应是3~6小时内发生刺痒。有些病人出现丘疹、荨麻疹和水疱性损害,偶有发热及淋巴结病。治疗为热水皂浴或淋浴加止痒洗剂;外用皮质类固醇及麻醉剂软膏亦有之。在中亚和东亚,这些螨还能传播恙虫热立克次体(*Rickettsia tsatsugamushi*)(丛林斑疹伤寒,scrub typhus)。

还有一种与鼠有关的重要螨类:柏氏禽刺螨(热带鼠螨)(*Ornithonyssus bacoti*),为鼠型斑疹伤寒(地方性斑疹伤寒)的虫媒。另一有重要医学意义的虫媒是学名含血似脂螨(*Liponyssoides sanguineus*)的鼠螨,能对人传播立克次痘(rickettsialpox)病原螨立克次体(*Rickettsia akari*)。这种螨能叮咬,见于大鼠及其他啮齿类和小鼠。姬螯螨(cheyletiellid mites)寄生于狗、猫、兔及其他小哺乳动物,是这些动物脱屑的原因。它们不在皮内钻行,而是寄生于表皮的角化层,而使宿主发生疥癣样皮炎。对人类(常为宠物饲养者)可致暂时性瘙痒和皮疹,一般为上肢屈侧、乳房或腹部丘疹水泡性损害。宠物获治后,人类亦可随之而愈。

谷痒螨(straw itch mites)也能叮咬,因处置谷物或睡草褥而获致。与常青藤、草场三叶草和果树等有

关的三叶草螨(clover mites)虽亦侵染人类,但不叮咬。

蜱

像螨类一样,蜱类(ticks)也只一个盘状体躯,头、胸、腹融合为一。蜱比螨大,约如豌豆大小。进食后,饱吸血液的蜱,远大于此。但有些蜱的幼虫小如芝麻。根据胸板即盾片(中胸背板)(scutum)可分为硬蜱和软蜱两类。对人类传播感染的多为硬蜱。

蜱类以几种方式致病、如传播微生物引起感染,分泌涎液引起毒性和超敏反应,还可向人类宿主直接注入毒素。

蜱类叮咬大多在春、夏二季。叮咬处常无痛楚,无何症状,亦可发生局部肿胀和红斑,有时还继以起疱或出现淤斑,发生坏死和溃疡。有时发生慢性肉芽肿性反应,持续多年。

蜱不会飞,不会跳跃,也不能游泳。它们是在低矮植物上等待动物宿主,摆动肢体或在植物上移动,附近如有振动或二氧化碳出现,立即作出反应。到达宿主身上后,通常先要游走 1 ~ 2 小时,找一合适位置,再开始就食。

蜱类传播疾病需要一定时间。如传播落基山斑疹热至少须叮食 8 ~ 14 小时,才能从涎腺释出立克次体。传播莱姆病(Lyme disease),至少叮食 24 小时甚至须达 72 小时,才能有效传播。因此如在蜱游走觅食处叮食时将蜱清除,即在其尚未获得充分就食机会前及时清除,即可使其人类宿主免于受染。

蜱性麻痹(tick paralysis)不是感染而是中毒。世界各地可使人类或动物麻痹的蜱类约 50 种。北美已确定 6 种,包括那些同时还能引起莱姆病、土拉菌病(tularemia)、落基山斑疹热、埃利希体病(ehrlichiosis)、科罗拉多蜱热症和巴贝虫病(babesiosis)的蜱种。因此蜱传感染和蜱性麻痹可能同时发生。蜱性麻痹是在蜱附体后 5 ~7 日开始的,多见于小女孩。患儿激惹不安,嗜睡,下肢软弱,可发展至完全麻痹。软弱亦可向上发展,引起延髓麻痹(bulbar paralysis)。脑神经受累可涉及面及眼外肌。最终可因呼吸麻痹而死亡。整个病程可无热度。临床特征是对称性、弛缓性麻痹,瞳孔正常,感觉检查正常,意识清晰,括约肌张力存在,不发热,脑脊液正常。临床症候极不典型时,可能造成种种误诊,这类症候如 Bell 麻痹,共济失调,舞蹈病,一侧肢体软弱等。这些一侧性局限性症候,是由于蜱就潜居于附近。如面肌软弱是由于致麻痹性蜱潜居同侧耳内。蜱性麻痹的鉴别诊断涉及很广,可能误诊为 Guillain-Barré 综合征、肉毒中毒(botulism)、脊髓灰质炎、脊髓受压、重症肌无力(myasthenia gravis)、横贯性脊髓炎(transverse myelitis)等。易感宿主必须想到蜱性麻痹的可能,如不剔除病原,可能发展至死,但清除该蜱后,多数患者皆可在数小时内改善。

清除蜱类已发展、培植为一方民俗。捕捉蜱类的最安全有效方法是以镊子或钝钳夹住皮肤表面的蜱。挟住后,持续轻柔外拉,使之脱离皮肤。蜱本身可付之一炬,叮咬处应予消毒。防蜱附身的最好方法是把裤脚塞进靴鞋,使用有效驱避剂。

蜘蛛

蛛咬能引起继发感染、变态反应和螫毒作用(envenomation)。叮人的蛛类约 50 种,美国只有 4 种能引起严重病变,即寡蛛(黑寡妇毒蛛)(毒蛛属,*Latrodectus*),棕色隐士蛛(brown recluse spider)(斜蛛属,*Loxosceles*),流浪蛛即攻击性宅蛛(隅蛛属,*Tegenaria*),黄囊蛛(红螯蛛属,*Cheiracanthium*)。后者是一种灰绿色庭园蜘蛛,也是美国很多地区最常见的蜘蛛。其他蛛类叮咬虽可感疼痛,但无危险性。因此被蜘蛛咬伤的人,要保留该蛛作蛛种的鉴定。

棕色隐士蛛即斜蛛属是美国发生坏死性蛛毒中毒(necrotic arachnidism)的最为人熟知的病原。它们腿长 2 ~4 cm,从眼到腹形同提琴,基底向前。棕色隐士蛛无攻击性,而是隐居衣服以及浴室、顶楼和壁橱。它只在受到威胁时才会叮咬。叮咬处并无痛楚,3 ~8 小时后出现从局部荨麻疹性反应到全皮层坏死的不同程度损害。发红、肿胀溃烂而有压痛。有些损害中心起疱、青紫,周围皮肤发白,再外面环以潮红充血区。这就是所谓"红白蓝征"。损害常因重力关系而向下发展,即"下流"现象。系统性反应有发热、关节痛、斑丘疹性皮疹、恶心呕吐等。治疗须用抗生素,以防形成脓肿和继发感染;患处抬高,并作冷敷。有人主张用氨苯砜(dapsone),取其白细胞抑制作用。是否须用抗毒液素(antivenon)尚有争议。其他偶见报道的珍稀疗法还有高压氧,皮质类固醇,阿司匹林,肝素,硝酸甘油,甚至还有鸣枪震惊(stun gun)的方法。无论以何法治疗,手术都要暂时推迟,即到病程较后期手术,此时毒液影响创口愈合的可能性已较小。很多病人最终皆需进行广泛的矫形修复。坏死

性蛛毒中毒(necrotic arachnidism)的鉴别诊断包括节肢动物叮蜇,化脓性感染,坏疽性脓皮病(pyoderma gangrenosum),Sweet综合征,血管炎,皮肤炭疽等。

寡蛛(widow spider)又名葫芦蛛、鞋扣蛛、波可莫蛛(po-ko-moo spider),叮咬时向受害者注入神经毒素(α-毒蛛毒素,α-latrotoxin),可使神经肌肉接头处乙酰胆碱耗竭,蛛咬处可感疼痛,以后波及局部肌群,亦感钝痛,有时为麻木。此后继以出汗、恶心、震颤、肌痛、肌痉挛、腹硬如板、胸痛、麻痹、心动过缓、惊厥发作,偶致死亡。所幸致死性蛛叮伤不到1%。

雌蛛腿长3~4 cm(雄蛛不叮人)。腹部腹侧有一红黄色葫芦,但有些种背侧有红色标志,有些葫芦不完整,更像孵化标志。创口应清洁并做冷敷。系统治疗如静脉注射葡萄糖酸钙以及肌肉弛缓剂和破伤风类毒素等。如蛛毒中毒症候严重,须用抗毒液素。

蝎

美国只有一种刺蝎(*Centruroides exilicauda*)有危险性,见于亚利桑那和新墨西哥州。其他蝎类叮蜇不致构成严重问题,除非患者对之严重过敏。

蝎叮蜇时能注入一种神经性毒液。局部肿胀、疼痛、麻木。系统症候包括神经(昏迷、震颤、呼吸肌麻痹、惊厥发作)、心脏(高血压、心律失常、肺水肿)和胰(蝎叮是巴西胰腺炎的常见病因)等。患者可能在数小时内死亡。

治疗为局部冷敷和抗组胺剂。有人主张用止血带,以吸引器从创口吸毒液。抗毒液素的应用尚有争议。有人主张患者当用非阿片类镇痛剂,因为阿片类与某些蝎毒可能有协同作用。

舌形虫(五日虫病)

舌形虫病(五日虫病)(pentastomiasis)是两属舌形虫对人类的感染,即蛇舌形虫属(*Armillifer*)和舌形虫属(*Linguatula*),这些蠕虫样节肢动物主要见于亚洲和非洲,潜居于鸟、爬虫、狗及其他哺乳类呼吸道。山羊和绵羊之类动物也能为其中间宿主,人类如吃这些动物未经熟制的内脏,即可由胃液作用使其稚虫从内脏中所成包囊释出,经食管上行,附着于上呼吸道,引起严重炎症、剧咳甚至窒息。由此所致"哈尔宗"(halzoun)、"马拉拉"(marrara)综合征,皆指窒息而言。其他症状如咯血、喷嚏、流泪、瘙痒、鼻卡他、面部水肿和呕吐等。

脏器感染是由于饮水被上呼吸道有舌形虫匿居的动物痰所污染,致有虫卵被人吃下。虫卵孵出幼虫,经血流向全身播散。但这种感染一般皆无症状,而以逗号形胸或腹钙化区为病理科或放射科医生意外发现。但致死性感染亦偶有之。

蜈蚣和千足虫

唇足虫(chilopods)即蜈蚣(centipedes)和倍足虫(马陆)(diplopods)即千足虫(millipedes),都是体长的多节性节肢动物。蜈蚣又称"百足"(hundred legger),每个体节有腿一对,为肉食性。叮咬的创口疼痛,较大品种的蜈蚣,见于热带和亚热带。捕获猎物时,也能由爪分泌毒液。注毒处以后溃烂、坏死,患者可诉恶心、呕吐和头痛。继发感染亦非鲜见。创口应予冲洗、冷敷,继发感染可用抗生素。有些病人需用皮质激素,注射局部麻醉剂以解除剧痛。

倍足虫亦称"千足虫"(thousand legger),每个体节有足2对。此虫为素食,不会对人叮蜇。但热带有些品种,每个体节都有毒液腺,受到威胁时也能分泌毒液,可使局部皮肤变色,烧灼感,形成水泡。如眼被波及,可致结膜炎或角膜炎,失明亦偶有之。有些品种能把毒液喷射出80 cm。治疗为清洗皮肤受累处,有人主张以乙醇或乙醚类溶剂清除毒液。眼受累时须以大量水冲洗。

甲壳类

甲壳类可以充任感染人类寄生虫的中间宿主。桡足虫(copepods)是水生小节肢动物,是豚鼠蠕虫麦地那龙线虫(*Dracunculus medinensis*)以及棘腭口线虫(*Gnathostoma spinigerum*)、拟曼氏迭宫绦虫(*Spirometra mansonoides*)和阔节裂头绦虫(*Diphyllobothrium latum*)的中间宿主。十足类如河虾、龙虾、蟹、对虾、喇蛄(淡水小龙虾)(crayfish)等。陆栖蟹(land crab)和淡水对虾可能是鼠肺虫即类圆线虫(*Strongylus*)的宿主,魏氏并殖吸虫(*Paragonimus westermani*)偶可寄

生于淡水蟹和喇蛄。

虱

虱(louse)是腹背扁平而无翼的小昆虫(2～4 mm),有发育为利于钻入和吸血的口器,为专门寄生于人的寄生虫,有以下三种,即头虱(head louse;*Pediculus humanus* var *capitis*),体虱(body louse;*P. humanus* var *humanus*),阴虱(crab louse;*Phthirus pubis*)。

头虱

头虱("活头垢")是因与污染物如梳子、帽子、卧具等直接接触而获致的。见于居住拥挤和卫生状况不良的情况时,学龄儿童和老人中尤多。在头皮,头虱能生存约1月,但离开温暖足食(血液)的头皮,只能活几天(长至1周)。

头虱侵染头发,可致剧痒,有时继发化脓性感染而致颈淋巴结肿大。头虱好寄生于头后毛发中。可以看到头虱在毛干爬行,行动可极迅速,每分钟移动约23 cm。但数量不多,一般不到10个,虱卵(虮)(nits)更易辨认,为灰白色带光泽的卵圆形,0.6～0.8 mm,牢固地附着在毛干,很难剔除。在紫外线(如Wood氏光)下,可发生荧光,故有利于诊断,特别是实用大规模筛检时。

头虱可以扑灭司林(permethrin)处理,此药亦有杀卵作用,无需处方即可购得。患者洗头、冲洗、吹干后,施药于头发和头皮,10分钟后洗去。如再发现有虱,亦须1周后复治。由于耐药性的发生,1%扑灭司林(Nix)治疗无效时,可用5%扑灭司林(Elimite)。其他备用疗法还有含胡椒基丁醚(piperonyl butoxide)的除虫菊素(pyrethrins;RID),林丹(Lindane;Kwell)(林丹注意事项见"*疥疮治疗*"),马拉硫磷(malathion;Ovide)(新生儿和婴儿禁用),或伊维菌素200 μg/kg一剂疗法。但本品用于这一指征,在美国尚未得到官方批准,对孕妇和体重<15 kg的儿科病人的安全性,也未肯定。又因本品无杀卵作用,因此可能还须再用1剂,杀死以后由虱卵(虮,nits)孵出的幼虱。应用以上各药,都须严格遵守药厂所附说明。除患者本人外,家中其他有虱侵染的人,亦应同时治疗。以密齿梳篦头,减少活卵数量,能使复发和治疗失败减少。与病人头部有过接触的衣服应洗净烫干,或予干洗。

体虱

体虱外观与头虱相似而稍大,临床习性则不相同。体虱见于气候寒冷时(因穿衣厚实),亦好发于居住拥挤和卫生环境不良时,如监狱、廉价租住屋和军营。与头虱不同,美国社会富裕阶层中,体虱已不常见。

体虱和虱卵皆在衣缝中,在皮肤上见到的极少。因为虱好衣服纤维,特别是羊毛,故匿居衣缝,只在进食时来到人体。临床主要症状是瘙痒。可能出现红色小斑疹,特别是背部和臂下。最终可见抓痕、荨麻疹、色素性改变和继发感染。"流浪者病"(vagabonds disease)指未获治疗的慢性体虱侵染所致皮肤色素沉着和增厚性改变。体虱也是人类一些严重疾病的虫媒如斑疹伤寒(普氏立克次体,*Rickettsia prowazekii*)、战壕热(五日热巴尔通体,*Bartonella quintana*)和回归热(回归热疏螺旋体,*Borrelia recurrentis*)等。

治疗

治疗体虱,轻型病例只需改善卫生,清洁衣服。加热即能杀死衣服中的体虱和虱卵。严重病例和流行区可外用灭虱剂。

阴虱

阴虱主要是通过性接触、衣服和受染阴毛传播。性交时成虱和虮皆可传播在断毛上。由大便座圈及被褥传播的较少。阴虱一般见于阴毛,偶亦侵染其他处体毛,如眉毛、睫毛、头皮边缘、髭须、腋毛等。

症状约于受染30日后出现。仔细观察,虮可目击,虱可能贴附在一二阴毛上。还可能见到风干的浆液、血液和虱粪。虱涎与血液产生的蓝灰斑,即阴虱病"**青斑**"(macula caerulea)。阴虱离开人体24～48小时后即死亡。

治疗

治疗与头虱相似。重要的是清洁卧具和衣服,应以热水洗涤。治疗失败,往往是由于身体其他受累部位未获处治。眼睑侵染,可用黄降汞软膏封闭,或机械性除虮。性伴和亲密接触者如有染虱迹象,亦应治

疗。有阴虱者,约1/3尚有其他性传播疾病,包括人类免疫缺陷病毒(HIV)感染,故应作筛检。儿童面部毛发及睫毛如有阴虱侵染,应警惕性虐待(sexual abuse)的可能。

各种虱病瘙痒的对症治疗可用抗组胺药,有些病例局部外用皮质激素,可使疗效更为增加。虱侵染治疗已归纳于表406-3。

甲虫

250 000种以上甲虫(beetles)中,有些亦可伤人。最常见的甲虫损伤不是由于叮螫,而是由于起泡。最为人熟知的起泡甲虫(斑蝥,blister beetle)是西班牙蝇(*Lypta vesicatoria*)。它以空气充满呼吸管、关闭呼吸孔,以提高体压,促使毒液即斑蝥素(cantharidin)由腿关节释出。此物在人类皮肤上,数小时内即可起泡。有些水泡演化为溃疡而致继发感染。提示这种病因性水泡的线索是:同时出现发育阶段相同的多个水泡,而无伴随的皮疹。有时水泡呈线性,反映斑蝥在皮肤上通过的径迹。斑蝥素如被咽下,可致恶心和腹痛。斑蝥素已有商品制剂,有利尿、催情(aphrodisiac)和发红(rubefacient)的作用。有些甲虫如皮蠹(carpet beetle)可致丘疹水泡性皮炎。

治疗这些皮肤虫伤是以肥皂水清洗和湿敷。有时须系统或局部应用皮质类固醇。

蝇、蚊、蚋、蠓、虻、蟑螂

双翅目(order *Diptera*)中真蝇类(true flies),比其他任何节肢动物目传播的疾病都多。其中最突出的是蚊,为遍及世界的虫媒。其中按蚊(*Anopheles*)传播疟疾和丝虫病;伊蚊(*Aedes*)传播病毒性脑炎、登革热、黄热病和丝虫病;库蚊(*Culex*)传播丝虫病和病毒性脑炎,包括西尼罗河病毒(West Nile virus),1999年已在美国肯定。除作为虫媒外,蚊类叮人本身亦足以令人困扰。雌蚊以其颌刺开皮肤,插入吸血管。分泌的涎液中即含抗凝剂,并能引起局部炎症、瘙痒和荨麻疹。蚊类习性喜黑甚于白色,喜年幼甚于老人,还好强烈气味、亮色和二氧化碳,当人与动物混处时,这些对蚊都是有效吸引物。防止蚊类叮咬,可用蚊帐、穿防护服和使用驱避剂。

黑蝇(black flies)(蚋类,buffalo gnats)是吸血蝇,体小(2~3 mm)而背突。吸血时注入一种有麻醉作用的化合物,故叮螫处最初并无痛楚。以后该处刺痒、发红、肿胀。黑蝇在热带传播盘尾丝虫病(onchocerciasis)。叮人蠓类(midges)都很小(1~1.5 mm),叮螫后即感疼痛,发红,出现丘疹水泡性损害,结节性反应可能持续多月。由于虫体甚小,足可通过窗纱等屏障。虻类(tabanid flies)较大而带色,包括马蝇(horse flies)、斑虻(deer flies)和牛虻(greenhead),叮螫可感疼痛,并因虻类较大,口器如刀片而常致流血。虻类中,作为人类疾病传媒的只有斑虻(*Chrysops*),在非洲传播罗阿丝虫病(loiasis),美国斑虻传播土拉菌病。

蝇科(*Muscidae*)包括舌蝇属(*Glossina*)(采采蝇,tsetse flies)和传播锥虫病的螫蝇属(*Stomoxys*)如厩螫蝇(stable flies)、犬蝇(dog flies)、叮蝇(stinging flies)、风暴蝇(storm flies)等。螫蝇比普通家蝇(house flies)稍大,由于外形相似,有些病人误以为是被家蝇所叮(家蝇是不会叮人的)。白蛉(sand flies)叮螫疼痛,也能传播利什曼原虫、杆状巴尔通体(*Bartonella bacilliformis*)和一种非致死性病毒病白蛉热(sandfly fever)。以上叮螫皆可对症治疗,肥皂水清洗,抗生素治疗继发感染,局部应用平和软膏或皮质类固醇。不叮螫的蝇类如家蝇、麻蝇(肉蝇)(flesh flies)、丽蝇(blow flies,即 bluebottle flies)等,也能作为机械性虫媒而传播疾病,特别是消化道病原体的传播。偶尔亦可致蝇蛆病(见后文)。眼潜蝇(eye gnats)虽不叮螫,但可传播细菌性结膜炎和雅司(yaws)。

除叮螫和作为疾病虫媒外,蝇类还可使人发生蝇蛆病(myiasis),以其幼虫侵染皮肤或体表孔口。这方面最为人熟知的如美洲热带的肤蝇(botfly),把其卵黏附于吸血节肢动物类如蚊类,后者叮人时,幼虫即离蚊并孵化钻入新宿主皮肤。非洲嗜人瘤蝇(tumbu fly)即斑虻,也能引起一种类似的蝇蛆病,产卵于地或污染的衣服,与人类直接接触时,即钻入皮肤。螺旋虫(screw worm)在创口边缘产卵,能感染鼻、眼、耳及其他孔口。幼虫常在组织中穿行。麻蝇(sarcophagid flies)对宿主直接产下活蝇蛆。有些蝇蛆以蜿蜒管道移行,形成另一类型的幼虫移行症(皮下移行)。其他就食于腐烂组织的蝇类,有时也对人类引起蝇蛆症;蝇蛆在坏死创口进食后,即进入生活组织。蝇蛆病一般只限于皮肤及浅表创口,但亦可累及消化道和肠。幼虫一般是自行通过的,但累及尿道时,有时需

做膀胱镜检查。皮肤蝇蛆病区常被误作化脓性感染，如患者到过流行区，有一“疖肿”药物治疗无效，应想到这一可能。治疗皮肤蝇蛆病须以镊子将蝇蛆机械性剔除，或予切除；可在种入的蝇蛆上覆盖一层凡士林或生猪油（肥条），使蝇蛆上行，以利夹取。

蟑螂（cockroaches）是重要害虫，为害各种人类及动物食品、死亡动物或植物、皮革、胶水、织物、油脂、毛发、墙纸、书籍等，还可充当病原体的机械传媒，有时成为蠕虫的中间宿主。蟑螂也能叮咬，但叮咬处不是很痛。其腺体分泌物如被摄入，可致哮喘，故可能成为儿童哮喘的重要病因，儿童中对蟑螂变应原致敏现象甚为常见。

半翅目（臭虫）

半翅目（*Hemiptera*）是“真正”的昆虫，包括臭虫（bed bugs）、锥蝽（cone-nose bugs）和谷螨（wheat bugs）。臭虫为长约 5 mm 的卵圆形扁虫，约如大蜱或小蟑螂。温带最常见的臭虫属（*Cimex*），虽非重要虫媒，但其叮咬可致炎症，出血性大疱亦偶见。夜出觅食，有特殊气味，能匿身床垫缝隙、沙发床、墙纸、踏脚板等处。

锥蝽属猎蝽科（family *Reduviid*），长 1 ~ 3 cm，能飞。最为人熟知的是杀蝽（assasin bug）（因能杀死其他昆虫故名）和吻蝽（kissing bug）（因常在唇、面叮蜇故名）①。吻蝽能传播 Chagas 病的病原体克氏锥虫（*Tryponosoma cruzi*）。虽然猎蝽科中有几种叮蜇后疼痛，有时还可溃烂而类似坏死性蛛毒中毒，但 Chagas 病的虫媒叮蜇是无痛的。锥蝽食后大便，人类宿主搔抓而将锥虫种入皮内。有些锥蝽见于美国各地，但传播 Chagas 病的锥虫只见于墨西哥和中南美，美国西南部仅属偶见。

以上虫媒叮咬皆为对症治疗，必要时局部可用止痒软膏和皮质类固醇，变态反应可用抗组胺剂，继发感染酌用抗生素。

膜翅目

膜翅目（*Hymenoptera*）包括蜜蜂，胡蜂（黄蜂）（wasps）、大黄蜂（hornets）和蚂蚁。这些昆虫都有用于产卵的产卵器（ovipositor），但是这些产卵器已转变为注射毒液的螫器，可致严重局部炎症，有时是超敏反应。人们熟知的蜜蜂有黄黑条纹和带倒刺（barbed）的产卵器。叮人后，即把螯器和毒液囊留在人体，而自身死亡。叮蜇时蜜蜂还会释放信息素（外激素）（pheromones），吸引其他蜜蜂发起攻击。“杀手”蜂（“killer” bees）原产非洲，为改良蜂蜜产品而进口到南美。很多蜂群从实验性群落逸出，向北蔓延到中美以至美国南部。杀手蜂的叮蜇并非比美国国内蜜蜂的毒性或致敏性更强，而是更富于攻击性。即在较轻刺激下就会发起攻击，而且表现出强烈的集群性，捍卫群落。在杀手蜂群落中，实际上多达 50% 成员是充当卫蜂（guard bees），一旦发现受到威胁，立即作出反应。野蜂（bumble bee）不像蜜蜂那样富于攻击性，但在其他方面表现亦相似。

胡蜂包括亮黄蜂（yellowjackets）、大黄蜂（hornets）和纸胡蜂（paper wasps）。亮黄蜂一般长 1.5 ~ 2 cm，能被糖制品、苏打、肉类等吸引。有人们熟悉的黑色条带，蜂房大。大黄蜂比亮黄蜂大（2.5 ~ 3.5 cm），棕色、橙黄和红色。纸胡蜂大小与亮黄蜂相当，但为黑、棕、红或黄色，为单一开放性蜂房，常附着于树或建筑物。

能蜇人的 15 种蚂蚁中，美国已发现 8 种。最令人困扰的是输入的火蚁（fire ants），既能叮咬又能蜇刺，以颌附着于皮肤，然后转动头部，多处叮蜇。西部和东南各州的红蚁（harvester ants）除能蜇人外，还像蜜蜂一样，注射毒液后，螯器亦可脱失。蚁蜂（velvet ants）（蜂蚁，毛蚁，螯牛蚁）看似为蚁，实际上是无翅雌胡蜂，红、橙或黄色，大小约 0.75 ~ 2.5 cm，见于美国西部和东南各州，蜇伤疼痛。

膜翅目叮蜇能引起局部和系统反应。局部反应是叮蜇后 2 ~ 3 分钟出现的炎症，可于数小时内消失。火蚁叮蜇常发生脓疱；红蚁叮蜇可能合并淋巴管炎。局部反应甚重的病人，今后发生过敏反应的可能性稍大。但局部反应本身并无生命之忧，除非叮蜇多处（50 ~ 100 处以上），可因中毒而非过敏危及生命。从多处叮蜇的影响看来，像是组胺释出过多，因此应用抗组胺药可能是适当的，除了这类情况外，局部反应可作冷敷，局部抬高，止痛，外用皮质类固醇乳剂及洗剂（如炉甘石洗剂）。螯器如尚在皮内，应予剔除。系统性过敏反应可用肾上腺素、皮质类固醇及抗组胺药（第 265 章）。膜翅类变应反应严重的病人，应考

①“杀蝽”和“吻蝽”常通称“猎蝽”。

——译者

虑毒液免疫疗法。

鳞翅目

鳞翅目(*Lepidoptera*)以其毛虫(蠋)(caterpillars)和蛾(moths)引起皮肤和系统性疾病。有几种蛾和蝶的毛虫分泌的毒液,来自特化毒毛基部腺体或小刺下部内衬细胞。接触这些毒毛和毒刺,即有刺激和致变应性作用。当时就有烧灼感,继以浮肿、麻刺、荨麻疹和极度疼痛并沿局部淋巴结扩散,偶尔还可发生头痛、恶心、麻痹和惊厥。美国最令人困扰的是巨斑刺蛾(automeris io)的毛虫,棕尾鞍背的舞毒蛾(卷叶蛾)(gypsy moth),以及具盖绒蛾毛虫(puss caterpillar)等。后者是美国南部的特有问题,它不像毛虫,而像是泪滴形黄棉簇。有些毛虫如舞毒蛾幼虫并不螫人,但接触它的毒毛能引起皮炎,曾以暴发性流行方式,在美国东北部出现。有些蛾的鳞屑和毒毛可由空气传播,引起荨麻疹、皮肤刺激、上呼吸道症状和结膜炎。大量出现时,这样的空气传播可在陆地和停泊的船只上引起流行事件。治疗毛虫叮蜇,可以透明纸(cellophane)或胶布(adhesive tape)在叮蜇处反复贴附除刺,局部冷敷,酌用抗组胺药、炉甘石洗剂和皮质激素;氧化锌和石灰水也有帮助。由于阿司匹林对这类损害的止痛效果不佳,有人主张以度冷丁、可待因或葡萄糖酸钙(静注)止痛。系统症状可用肾上腺素、抗组胺药和皮质激素。

蚤

蚤(fleas)是两侧扁平的棕色无翅小昆虫,无论人类还是动物(猫、狗、鸟、鼠等)蚤种,都能叮咬人类。动物蚤可在无宿主情况下,生存数月。此时如附近有人,而无作为天然宿主的动物,就会叮人。蚤类能跳跃数厘米,也使人类更易受到骚扰。蚤类叮咬最初是有一点状出血区,继以瘙痒性斑丘疹性皮炎,丘疹一般为线状或簇状。此前已经致敏的病人,皮炎可更严重。蚤对人的侵袭大多是暂时性的,但沙蚤(chigoe)包括穿皮潜蚤(*Tungo penetrans*)在皮内潜行、产卵,并潜藏于皮肤。沙蚤见于美洲热带地区以及非洲、中东和印度,损害最常见于趾间和趾甲下。如在最初48小时内发现,应以无菌针头清除该蚤,过此时限,常需手术清除。

"沙蚤"(sand flea)又是通俗说法,通常把猫蚤、狗蚤、人蚤和沿海海草中细小甲壳类都泛称沙蚤。

沙蚤除叮咬引起轻微不适和可能长期附体外,还是致病虫媒。鼠蚤(印鼠客蚤,*Xenopsylla cheopis*)是传播鼠疫病原鼠疫耶尔森体(*Yersinia pestis*)和鼠型斑疹伤寒病原伤寒型立克次体(*Rickettsia typhi*)的最重要虫媒。美国西南部已在野生啮齿类中发现鼠疫的天然贮存宿主(主要是地松鼠);家庭宠物亦可把这些受染蚤类带回主人家中。近来发现亨氏巴尔通体(*Bartonella henselae*)(可致猫抓病、杆菌性血管瘤病〈bacillary angiomatosis〉、紫癜样肝病〈peliosis hepatis〉)与接触受蚤侵染的猫有关。近来发现的一种立克次体(猫立克次体,*R. felis*),可在猫蚤经卵下传,而以负鼠(opossum)为其贮存宿主,对人类已引起一种类似鼠型斑疹伤寒的疾病。蚤类对很多细菌和病毒,还能起到机械性传媒作用,即由风把污染的蚤粪送达人类黏膜。此外,还有几种蚤能充当狗绦虫(犬复孔绦虫,*Dypilidium caninum*)和鼠绦虫(缩小膜壳绦虫,*Hymenolepis diminuta*)的中间宿主,如被人误食,即可使人类受染。

寄生虫病妄想

寄生虫病妄想(delusory parasitosis)是精神障碍,病人和医生皆可深受其累。典型患者是高龄白人妇女,已看过很多医生,现在又带着装有可疑"虫子"的容器或小囊前来就诊,声言这些都是藏在她们直肠或阴道里并在夜间出现的"虫子"。有些病人还因表皮脱落而有皮肤损害。在排除真实寄生虫病和躯体性疾病后,应为病人安排心理检查。有些病人以匹莫齐特(pimozide)或氟哌啶醇(haloperidol)治疗有效。

水蛭

水蛭(leeches)属环节动物门(phylum *Annelida*)蛭纲(class *Hirudinea*)。为栖于淡水、盐水和陆地的分节蠕虫。水栖水蛭见于温带和热带地区,遇见涉水或游泳宿主,即附着吸血。盐水水蛭叮咬甚痛,淡水水蛭附身可能无症状。较小水蛭可能侵入上呼吸道或消化道以及眼、鼻、阴道、尿道和肛门等处。

水蛭叮咬处，在蛭已停止吸血后常仍流血不止，这是因为叮咬时注入的水蛭素(hirudin)，抑制凝血酶而有抗凝作用。水蛭注入的其他变应原，则可致过敏性休克或局部过敏反应如大疱、荨麻疹、坏死性溃疡等。

远东的旱蛭(山蛭)(land leeches)附着于热带林区旅行者，常在靴、袜间爬行，再穿过袜子吸血。治疗为清除水蛭，局麻、盐水、酒精、食醋或点燃的火柴皆可助其完成。注意不要留下水蛭的口器。创口清洁、消毒，残遗出血可用止血笔(styptic pencil)充塞。整形手术利用水蛭可减少组织瓣充血。暴发性紫癜(purpura fulminans)病人皮肤缺血区亦可用蛭。医用水蛭疗法可致感染(一般是气单胞菌属〈*Aeromonas*〉微生物)，约见于20%病人，虽然在野外被水蛭咬伤，并不常发生感染。

与蛭有关的其他海洋环节动物也能叮人或注毒液。北美用作鱼饵的血虫(bloodworm)，叮咬所致疼痛，需经数日才能消失。亚洲和墨西哥、加利福尼亚湾区的刚毛虫(bristle worm)，甲壳棘刺中蓄有毒液，被此刺叮蜇后，可致疼痛、皮疹、肿胀，皮肤坏死亦偶见。应将刺拔除，局部可用平和乳剂及冷敷。

推荐阅读

Clark NM, Femino JE, Chenoweth CE. Aeromonas infection after medicinal leech therapy. Case reports and review of the literature. Infect Dis Clin Pract, 2001, 211 - 218.
报道医用水蛭疗法所致气单胞菌感染病例，广泛复习文献，对天然水蛭咬伤所致感染，亦有讨论。

Goddard J. Infectious Diseases and Arthropods. Totowa NJ. Humana Press, 2000.
传染病与节肢动物专著，对重要节肢动物的生物学特征、分类及其传媒和致病活动论述甚详。

Jones KN, English JC. Review of common therapeautic options in the United States for the treatment of pediculosis captis. Clin Infect Dis, 2003, 36:1355 - 1361.
本文是目前对头虱治疗方法的最全面综述。

Parola P, Roault D. Ticks and tickborne bacterial diseases in humans: An Emerging infections threat. Clin Infect Dis, 2001, 32:897 - 928.
蜱和蜱源性人类传染病综述。对蜱的生物学特征和蜱传疾病的发生机制，论述甚详。

Sams HH, Dunnick CA, Smith ML, King LE. Necrotic arachnidism. J Am Acad Dermatol, 2001, 44:561 - 573.
坏死性蛛毒中毒的临床表现和处理综述。

(王贤才，郭聚甫 译；曾汉英，高立美，方嘉庆 校)



第407章
毒蛇咬伤

Ralph Corey
James O. Armitage

虽然在3500种蛇中,大多是对人无害的,但能对人类造成致死性毒液作用的,也在200种以上。世界各地每年以此死亡人类,估计约20 000～50 000人,严重病伤的也难以胜计。所幸全美主要由响尾蛇(rattlesnakes)所致死亡人数,每年不到20人。

未被刺激而遭受毒蛇(venomous snakes)攻击的事件极为罕见,因为人类并不是蛇的捕食猎物。蛇咬伤大多发生在肢体,人在不知不觉间接近蛇,使其面临踩踏威胁,当然也可能是人有意捕蛇。预防蛇咬比治疗蛇咬伤好得多。

病原学

毒蛇共有5科,即**蝰科**(*Viperidae*),含二亚科:蝰亚科(*Viperinae*)即东半球蝰蛇,和响尾蛇(*Crotalinae*)即颊窝毒蛇(pit viper)亚科,包括响尾蛇,铜头蛇(copperheads),水生噬鱼腹蛇(water moccasins)等;**眼镜蛇科**(*Elapidae*),包括眼镜蛇(cobras),马伯蛇(窄头眼镜蛇)(mambas),珊瑚蛇(coral snakes)等;**海蛇科**(*Hydrophidae*),如海蛇(sea snakes)等;**穴蝰科**(*Atractaspididae*)(如艾司蛇〈asps〉等);**游蛇科**(*Colubridae*),包括南非树蛇(boomslangs)等。以上5科毒蛇都很重要,但临床所见毒蛇咬伤,90%以上都是蝰科和眼镜蛇科造成的。北美颊窝毒蛇是因眼和鼻孔间有一热敏器官而得名,用于捕获温血猎物,有管状可回缩毒牙。北美毒蛇咬伤多出于此。珊瑚蛇也是眼镜蛇科成员,前毒牙固定,也是美国唯一地方性毒蛇。

发病机制

蛇毒液构成复杂,变异性大,是为制服和消化捕食对象而产生的。由于组成的异质性,因此很难具体分类为神经毒性、心脏毒性、血液毒性或肌毒性。

蛇咬伤后局部肿胀和青紫,是由于内皮细胞损害致使血管通透性增加所致,而它是由水解酶、蛋白酶、磷脂酶 A_2、多肽毒素、金属蛋白酶以及内源性自体激素(endogenous autocoids)如缓激肽、组胺释出等推动的。蝰蛇科和眼镜蛇科的蛇,主要即引起以上改变。

止血异常常见,变异亦多。前凝血质(procoagulants)激活因子V,Ⅸ,X,蛋白C(拉塞尔蝰蛇〈Russell's viper〉)及凝血酶原(蝰蛇),并使血肽A(fibrinopeptide A)由纤维蛋白原裂解出来。纤溶活化物引起一种类似弥散性血管内凝血(DIC)的改变,而无D-二聚体的增高(响尾蛇)。蛇毒液的出血毒素(hemorrhagins)损害内皮细胞,更易发生严重出血,特别是在蝰蛇咬伤后。具窍蝮蛇属(*Bothrops*)蛇类(如枪头蛇〈fer-de-lance〉)及其他蛇类咬伤后发生的血管内溶血,就能引起严重贫血和急性肾衰竭。

麻痹是眼镜蛇科、蝰蛇科和海蛇科等很多类型毒液的主要作用。突触前神经毒素如β-银环蛇毒素(β-bungarotoxins),响尾蛇毒素(crotoxins),太攀蛇毒素(taipoxin)等,能阻止乙酰胆碱释出;而突触后毒素如α-银环蛇毒素,眼镜蛇毒素等,则是与运动终板上乙酰胆碱受体结合。

引起横纹肌溶解(rhabdomyolysis)的,主要是海蛇、澳大利亚眼镜蛇、拉塞尔蝰蛇和某些响尾蛇毒素。患者常因急性肾衰竭、血钾增高以致死亡。毒液引起肾衰竭的机制还有直接肾毒素,大量血管内溶血后的血红蛋白尿,低血压,DIC等。

有些毒素不是通过神经毒素制伏捕食物,而是通过低血压使之丧失抵抗能力。有些蛇(主要是蝰蛇)的猎物被注入毒液后数分钟内即可因扩血管性自体激素释出而陷于急性低血压综合征。具窍蝮蛇类则

是抑制缓激肽和血管紧张素原(ACE 抑制物)的分解。血管扩张,血管通透性普遍增高,心肌抑制,房室传导阻滞等,在响尾蛇和眼镜蛇毒所致低血压中,也都起到作用。

临床表现

颊窝蝰蛇毒液作用

最先出现也是最重要的症候是肿胀和疼痛。常在咬伤后10分钟内出现,继以进行性肿胀和淤斑。系统症状如恶心、出汗、头晕等的出现,表明毒素作用更为加重。低血压,出血症候(如牙龈出血),感觉异常,继以少尿和昏迷,则表明已处于生命垂危状态。此时白细胞计数常已增高,血液凝固动能减低,红细胞溶解,酸中毒不断加重,并在此基础上发生急性肾衰竭。局部坏死,并有发生隔室综合征(compartment syndrome)和感染的可能。

珊瑚蛇毒液作用

与颊窝蝰蛇不同,珊瑚蛇咬伤后的局部症状只限于咬伤周围的感觉异常。系统症状常要推迟1~6小时。中毒严重时,口周感觉异常,恶心呕吐,流涎,欣快感等可发展为脑神经麻痹(如睑下垂,复视,咽下困难)及呼吸衰竭。

治疗

毒蛇咬伤后立即处理仍有争议。通常处置方法如止血带,切开,吸引,电击等,都无助于事,还可能有害。正确处理是固定咬伤肢体,也许还要加以包扎(如以弹力绷带包扎),最重要的是迅速转送到能进行确切治疗的医疗单位。

到达急症室后,首先要对是否存在毒液作用作出评估。蛇咬伤引起毒液中毒的机遇不等,蝰科毒蛇是70%~95%,海蛇科约20%。颊窝蝰蛇毒液症状很快出现,而眼镜蛇科蛇类咬伤的严重性,早期往往估计不足。

毒液症状如甚明显,也只有一种特异治疗可用。抗蛇毒素(antivenom)是对蛇毒中特定组分的抗体,一般是由马或羊培育到的。如果咬伤的毒蛇,就是为马或羊接种的那种,则收效的可能性最大,当然交叉反应性也很常见,特别是关系密切的种属。美国现有供颊窝蝰蛇咬伤用的马多价抗蛇毒素,羊的多价 Fab 抗体片段抗蛇毒素(供颊窝蝰蛇咬伤用),以及供珊瑚蛇咬伤用的单价抗蛇毒素。但 Fab 抗体片段制剂可能很快就会成为美国颊窝蝰蛇毒液中毒的唯一生物制品。

由于抗蛇毒素含异体蛋白,因此可能发生严重不良反应,包括致死性过敏反应。Fab 抗体片段制剂发生严重反应的可能,似比完整抗体制剂小。皮肤过敏试验不尽可靠,故不推荐,但须做好抢救过敏的准备。大型响尾蛇、眼镜蛇、马伯蛇、珊瑚蛇毒液症候以及其他毒蛇的严重毒液中毒,都应以抗蛇毒素治疗。有些国家因考虑到中毒和费用问题,尽量不用抗蛇毒素。抗蛇毒素的起始用量,应按包装所附说明,但危及生命的严重毒液中毒,可能须重复用药。第2剂常规应用 Fab 抗体片段制品。如毒液中毒确定是危及生命的,而又对抗毒素过敏,应积极矫治,再小心应用抗蛇毒素。

支持疗法也是重要治疗内容,如静脉输液,输入血液成分,破伤风类毒素,抗生素,机械通气,升压药,镇痛,以及隔室综合征的手术治疗等。

推荐阅读

Dart RC, McNally J. Efficacy, safety, and use of snake antivenoms in the United States. Ann Emerg Med, 2001, 37: 181-188.
美国抗蛇毒素的疗效、安全性和应用综述。

Gold BS, Dart RC, Barish RA. Bites of venomous snakes. N Engl J Med, 2002, 347: 347-355.
毒蛇咬伤综述,包括毒蛇品种、毒液和治疗等内容。

McKinney MD. Out-of-hospital and interhospital management of crotalin snakebite. Ann Emerg Med, 2001, 37: 168-174.
作者主张响尾蛇咬伤患者来院前就应做吸引和注射抗蛇毒素,以减少发病率。

(王贤才 译;宁敏磊,方嘉庆 校)

第408章
海洋生物的毒液和毒素

Jay W. Fox

通常认为**螫刺毒或毒液中毒**(envenomation)是指含有一种以上毒素的毒液对机体的注入,而毒物(poisons)则是通过吸收、吸入和吃进等机制从外界获得的毒素。海洋环境下,两种形式的中毒都能发生,作用自轻度刺激和不适至死亡不等,过去与临床有关的中毒,主要是热带和亚热带水域海洋生物毒液所致。近来则有因吃含毒素的海洋生物所致中毒的严重突发事件发生。可能是由于人为的富营养化作用(eutrophication),使得近海水体中微生物生长增多所致。人类由于娱乐、生活空间和食物资源的需要对海洋环境的侵占,也使自己遭遇毒性海洋生物的机会增多。

本章将讨论有临床意义的主要中毒,着重于毒素药物学性质和有关症状。表408-1是能引起严重中毒和死亡的毒性海洋生物名录,而无论是否已有抗毒液素制得。有些海洋神经毒素的作用部位见图408-1。

毒液性海洋生物

毒液性海洋生物(venomous marine organisms)通过叮咬或刺螫注入毒液(表408-1)。由于毒液须穿越皮肤,进入体内,故除毒液的毒理学作用外,尚应考虑微生物感染的可能,特别是在刺螫或咬伤创口甚深的情况下。

海蛇

海蛇(sea snakes)属海蛇科(family *Hydrophiidae*),一般见于热带和亚热带水体。在泰国、印尼、波斯湾、澳大利亚和印度近海水域,海蛇极为常见。美洲还只在中美太平洋近海水域,发现一种黄腹海蛇(学名 *Pelaramis platurus*)。这些海蛇都极善游泳,但不上岸,在陆地也不大活动。上颌有两颗小毒牙(2~4 mm),有导管连接位于上颌后腹侧的毒液腺,毒液即由毒牙注入。由于毒牙较短,一般皆难透过潜水防护服。人类被注毒液时,如迅猛回缩,毒牙常与海蛇上颌骨脱离而留滞该处。

由于毒液性质而毒牙又较小,故海蛇咬伤本身一般皆无痛楚。毒液注入处会留下一两个螫痕,有时还会留下海蛇的其他牙印。海蛇毒液中的主要毒素是一种突触后肽神经毒素,作用为在神经肌肉接头处阻断乙酰胆碱受体(图408-1)。故海蛇毒液作用的主要症状是神经方面的,一般是在咬伤后30分钟至2小时内出现,可致睑下垂,吞咽困难,非强直性麻痹等。严重病例可能发生呼吸衰竭而需做呼吸干预。

软体动物

蓝环章鱼

蓝环章鱼(blue-ringed octopuses)(学名 *Hapalochlaena maculosa*)和斑点章鱼(spotted octopuses)(学名 *H. lunulata*)见于澳大利亚水体,叮咬时相对无痛,留下两个小刺伤,注入毒液。该处可能发生出血。毒液中主要毒性成分为河豚毒素(tetrodotoxin),系突触后神经毒素,可致口周及口内感觉异常、吞咽困难、恶心、共济失调、失声、弛缓性肌肉麻痹、呼吸窘迫或衰竭,死亡亦有之。

芋螺

芋螺(coneshell)毒液是通过中空的活检针样毒

表 408-1

有毒液和有毒素的重要海洋生物

生物	毒害方式	主要毒素	有无抗毒液素
海蛇(海蛇科)	咬伤	突触后神经毒素	有
蓝环章鱼(章鱼科)	咬伤	突触后神经毒素(河豚毒素)	无
芋螺(芋螺科)	咬伤	突触前、后神经毒素	无
剧毒水母(乌贼属,手曳水母属)	刺蜇	溶血素,蛋白酶,心脏毒素,神经毒素	有
远洋僧帽水母(僧帽水母属)	刺蜇	溶血素,蛋白酶,心脏毒素,神经毒素	无,一般无需
刺人水母(霞水母属)	刺蜇	溶血素,蛋白酶,心脏毒素,神经毒素	无,一般无需
海葵(海葵属)	刺蜇	神经毒素	无,一般无需
鲉鱼(鲉科)	刺蜇	溶血素,神经毒素?	有
莒諂(鲉科)	刺蜇	溶血素,神经毒素?	无
石鱼(鲉科)	刺蜇	溶血素,神经毒素?	有
鲈鱼(龙䲢科)	刺蜇	溶血素,神经毒素?	无
魟科(鳐目)	刺蜇	?	无
腰鞭目		鱼肉毒中毒,鱼肉毒素,神经毒素?	
双鞭毛藻	毒性(鱼中)		
短裸甲藻	毒性(见于贝类)	神经毒性贝中毒,神经毒素	
膝沟藻属	毒性(见于贝类)	麻痹性贝中毒	
赤潮藻	毒性(见于贝类)	石房蛤毒素,新石房蛤毒素,膝沟藻毒素	
叉珊藻属	毒性(见于贝类)	甲基软海绵酸(磷酸酯酶抑制剂)	
河豚(鲀形目)	毒性	河豚毒素(神经毒素)	无
六斑刺鲀(鲀形目)	毒性	河豚毒素(神经毒素)	
翻车鱼(翻车鲀属)	毒性	河豚毒素(神经毒素)	

牙注入的。毒液主要为神经毒性,引起感觉异常、低血压和呼吸障碍或衰竭。现已从芋螺毒液中,发现3型神经毒素,即ω-芋螺毒素(ω-conotoxin)、α-芋螺毒素和μ-芋螺毒素,都是短肽。ω-芋螺毒素阻断N-型突触前通道由除极化(depolarization)诱导的钙摄取(图408-1)。蜇伤极痛,可能继以咽下困难、失声、瘙痒、视力模糊、晕厥、肌麻痹、呼吸和心力衰竭等系统症候。中毒严重者,应给予心血管和呼吸支持。凝血障碍偶见。死亡亦有报道。

鲈鱼,鲉,石鱼,莒鲉

鲈鱼(weeverfish)属龙䲢科(family *Trachinidae*),而鲉鱼(scorpionfish)、石鱼(stonefish)和莒鱼(蓑鲉)(lionfish)则皆属鲉科(family *Scorpaenidae*),为热带和亚热带水体中最常见的鱼类。鲈鱼见于欧洲和非洲水体。这些鱼类皆以背刺伤人。鲉科、魟、龙䲢科鳃刺亦可注毒伤人。这些刺都包在皮鞘内,刺入伤者皮肤时鞘即破裂。毒液囊即在刺基。

有关鲈鱼毒液中毒素的生化和药学特性,所知尚少。鲈鱼刺蜇极为疼痛,能引起失声、发热、发冷、呼吸困难、发绀、恶心、晕厥、低血压和心律失常等系统反应。创口肿胀、潮红而青紫。一般皆有细菌感染,感染严重病例中有发生坏疽的报道。毒液可能不很耐热,伤处浸入可耐受的热水中,可使疼痛稍减,毒液效应亦可减轻。鲈鱼刺蜇致死者罕见。

鲉鱼(鲉属,*Scorpanena*)主要见于热带、亚热带水体和地中海。鲉鱼蜇伤据报道与鲈鱼极为相似。莒諂(蓑鲉属,*Pterois*)生活于热带水体,其蜇伤是所有鱼类蜇伤中最严重的,偶致死亡。毒液不耐热,故伤处应浸泡在热水中。

石鱼(毒鲉属,*Synanceja*)见于太平洋地区以及中国、澳大利亚和印度洋等处水域,被认为是最毒的鱼。毒液症状与其他鱼类蜇伤时相似,玫瑰毒鲉(*S. verrucosa*)的玫瑰毒素(verrucotoxin),可怖毒鲉(*S. horrida*)的毒鲉毒素(stonustoxin)和龙䲢毒鲉(*S. trachynis*)的细胞溶素(cytolysin)等,是近来分离和鉴定到的类似高分子量毒素。它们都是多聚体不耐热蛋白毒素,由α-和β-亚单位构成,这些鱼类蜇伤症状主要即由这些毒素所致。伤处应浸泡于45℃热水中。如起疱严重,应切开疱疹,冲洗疱液中残余的活性毒液。像所有鱼蜇伤一样,还要注意确保创口内已无断刺残留,细菌感染也是必须警惕的。

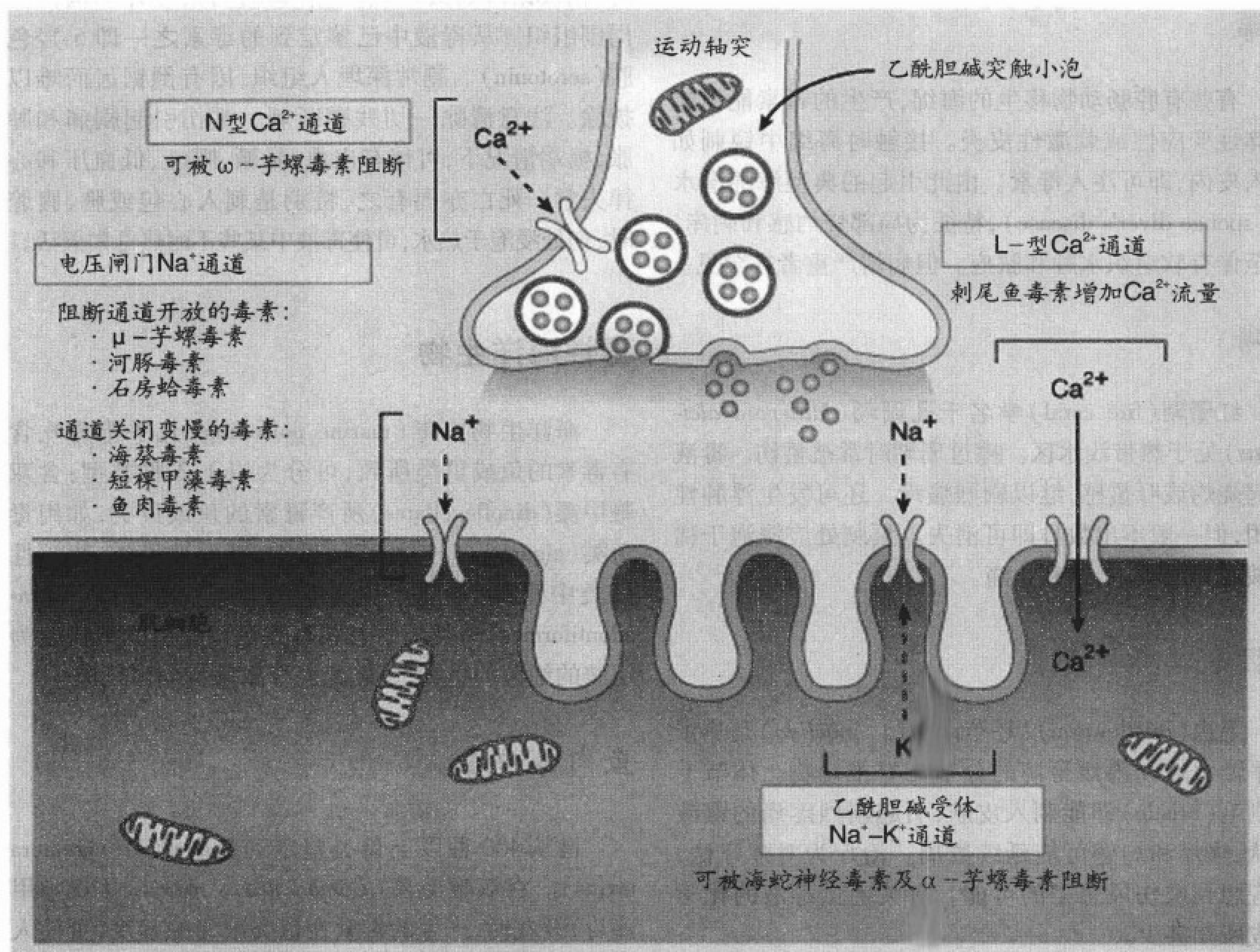


图 408-1 运动突触及不同海洋生物神经毒素作用部位示意图。

腔肠动物

水母和海葵

皆属刺胞动物门(phylum *Cnidaris*),因毒液器官刺胞(cnidae)而得名。水母(jellyfish)和海葵(anemone)的刺胞,分别名为刺丝囊(nematocysts)和旋胞(spirocyst),皆在裸露的触须上。触须受到接触性刺激时,即以系留性发射物(tethered projectile),由皮肤发出毒液。受害者周围肌肉收缩时,毒液即可播散。对这些毒液中所含毒素,尚未充分认识。有些毒液已鉴定出溶血素、DNA 酶和组胺释放剂。从海葵中已发现几种肽毒素。美国粉红海葵(*Anemonia sulcata*)作用与α-蝎毒相似,即使钠通道灭活。水母和海葵蜇伤时,注毒处常立即产生疼痛,继以红斑和荨麻疹性损害。过敏反应则不常见,除非此前业已致敏。蜇毒处数分钟内即可出现风团和鞭笞样损害,亦可迟至数小时后发生,视蜇伤轻重而定,有些病例以后发生皮肤坏死。毒液中毒多日后皮疹再发亦有报道。系统性反应包括肌痉挛、恶心呕吐、腹泻、出汗等,呼吸循环衰竭亦偶见。

维拉帕米(verapamil)能使心律失常消失,但对呼吸抑制无效。贴附在皮肤上的触须上未发射刺丝,可以食醋或碳酸氢钠中和,视水母种类而定。远洋僧帽水母(Portuguese man-of-war;学名 *Physalia physalia*)和澳洲蓝瓶水母(Australian blue bottle;学名 *P. utriculus*)蜇伤,用醋最好;小苏打则最宜用于刺人水母(sea nettle;学名 *Chrysaora quinquecirrha*)蜇伤。

澳洲水域箱水母"海黄蜂"("sea wasps"学名 *Chironex fleckri*),可能是毒性最大的水母,蜇伤极重,可致血压下降、肌肉和呼吸麻痹而死于心搏停止。治疗须考虑呼吸支持和应用抗毒液素。

海绵

有些有腔肠动物移生的海绵,产生的毒素能引起瘙痒性变应性或刺激性皮炎。接触时海绵中锐刺如刺入皮内,即可注入毒素。由此引起的典型海绵潜水病(sponge diver's disease),特征为局部烧灼感和刺痒,甚至伴有软组织水肿和脓疱。但病情严重者亦罕见。

珊瑚

红珊瑚(fire coral)学名千孔珊瑚(*Millepora alcicornis*)见于热带浅水区。擦过珊瑚时常被蜇伤。毒液引起烧灼或叮蜇感,继以剧烈瘙痒。还可发生浮肿性风团,但一般不出数日即可消失。蜇刺处应浸泡于稀醋酸或异丙醇中,以利止痛。

毛虫

毛虫(bristleworm)(环节动物门,*Annelida*)是热带太平洋水域和墨西哥湾的分节无脊椎动物。体节上的刚毛(bristle)即能刺入皮肤,引起剧烈疼痛的毒液症状,瘙痒和灼感可能延续数周。治疗为对症疗法,尚应想到破伤风感染的可能。有关毛虫毒液的化学组成所知甚少。

海胆

海胆(sea urchins)和海星(sea stars)都是棘皮动物(echinoderms),是人类蜇伤的最常见原因。毒液是海胆体突出的长刺和叉棘(pedicellariae)排出的。刺端即有毒液囊,刺入皮肤时囊即破溃。有几种海胆的叉棘,是带有毒液腺的钳样附器。海胆毒液的毒素组成,所知亦少。蜇伤能引起疼痛、出血、失声、感觉异常、麻痹、低血压、恶心、晕厥和呼吸窘迫。浸泡于热水,可促使毒液中不耐热毒素灭活。存留的叉棘和扎进的长刺皆须清除,以防加重毒液中毒。

魟(刺鳐)

魟(stingrays)属鳐目(order *Rajiformes*),多数海中皆有此物,而以印度洋太平洋最多。毒液是魟尾一个以上利刺蜇伤时注入的。魟刺缘有倒锯齿(retroserrated),外包皮鞘。毒液腺组织即在棘刺的基部。刺入皮肤时,鞘被锯齿划破,毒液即沿刺的两条腹外侧沟注入周围组织。从毒液中已鉴定到的毒素之一即5-羟色胺(serotonin)。刺常深埋入组织,因有倒锯齿而难以拔除。注意清除一切残鞘断刺。蜇伤引起剧痛和肿胀,极端情况下,可伴有出血、晕厥、呕吐、低血压和心律失常。死亡亦偶有之,特别是刺入心包或胸、腹腔时,伤处浸泡于热水,可使毒液中某些不耐热毒素灭活。

毒性海洋生物

海洋生物中毒(marine poisoning)几乎皆为吃含有毒素的鱼或贝类所致,可分为以下3种类型:含双鞭甲藻(dinoflagellates)所产毒素的鱼或贝类,如肉毒鱼类(ciguatera)、神经毒性贝类、麻痹性贝类、腹泻性贝类中毒等;自己产生毒素的鱼类(豚形目〈Tetraodontiformes〉鱼类);含有相当数量可使组氨酸代谢为组胺的细菌的鱼类,可以此而导致假变应性反应。

鱼肉毒中毒

已从400种以上鱼类鉴定到鱼肉毒素(ciguatera toxins)。在双鞭毛藻(*Gambierdiscus toxicus*)(双鞭甲藻目)开花时,产生的毒素在鱼类浓集的程度,可使人类摄入时达到中毒的水平。鱼肉毒中毒的主要毒素即鱼肉毒素(ciguatoxins),为环聚醚类(cyclic polyethers),与钠通道结合而起兴奋剂作用。同由双鞭甲藻产生的刺尾鱼毒素(maitotoxin),则为一水溶性聚醚,作用为促使钙经L-型钙通道进入。鱼肉毒中毒的症状一般于食后2~12小时出现,先为腹泻、腹痛和恶心呕吐等消化道症状,继以神经和心血管症状。神经症状包括失声、牙感觉迟钝、疲惫、震颤、共济失调、瘙痒、肢体和口周感觉失常、眩晕、头痛、肌痛、关节痛、温度倒错、反射迟钝等。心血管症状如心动过缓、低血压等,发生甚少。鱼肉毒中毒尚无特异疗法,可给予支持及对症治疗。死亡亦有报道,但极罕见。

神经毒素性贝中毒(NSP)

神经毒素性贝壳类中毒(neurotoxic shellfish poisoning;NSP)是因食短裸甲藻(*Ptychodiscus brevis*)(双鞭甲藻目)所产短裸甲藻毒素(brevetoxins)所致,该毒素亦为环聚醚,作用亦与鱼肉毒素相似。吃进毒性贝

类后3小时内发生胃肠和神经中毒症状,情况亦与鱼肉毒中毒相似。治疗为支持疗法。NSP尚无死亡报道。

麻痹性贝中毒

麻痹性贝中毒(paralytic shellfish poisoning,PSP)病情比神经毒素性贝中毒(NSP)明显为重,以神经症候为主,恶心、呕吐、腹泻等胃肠症状不很突出,PSP是膝沟藻(*Gonyaulax*)、赤潮藻(*Pyrodinium*)和叉珊藻(*Jania*)等属(双鞭甲藻目)所产毒素引起的,很多贝类皆有这类毒素。PSP的主要毒素石房蛤毒素(saxitoxin)、新石房蛤毒素(neosaxitoxin)、膝沟藻毒素(gonyautoxin)皆为杂环化合物,与钠通道结合而使神经及肌肉动作电位(action potentials)受到阻滞。结合位点与河豚毒素(tetrodotoxin)重合,可致麻痹。吃过污染贝类后数分钟至数小时内即有症状发生,以口周及肢体感觉异常开始。其他神经症状如共济失调、咽下困难、辨距障碍(dysmetria)、出汗、心动过速等,旋亦出现。还可发生呼吸抑制或衰竭,一般在起病12小时内发生,患者可能以此死亡。像其他贝类中毒一样,治疗亦为支持疗法,应密切关注呼吸窘迫及衰竭的发生。

腹泻性贝中毒(DSP)

腹泻性贝中毒(diarrhetic shellfish poisoning)亦因误食为双鞭甲藻毒素污染的贝类所致。与DSP有关的两种主要毒素是甲基软海绵酸(okadaic acid)和扇贝毒素(pectenotoxin),前者为38碳脂肪酸的聚醚衍生物,作用为磷酸酯酶-1及-2A抑制剂,促使平滑肌及心肌收缩。DSP症状以痉挛性腹痛和恶心开始,进而腹泻。误食约35小时后,还可出现迟发性症状,如呕吐、眩晕、腹泻、腹痛、头痛等。治疗为支持疗法。

鲀形目(河豚鱼、六斑刺鱼、翻车鱼)中毒

河豚鱼(pufferfish)、六斑刺鱼(porcupinefish)和翻车鱼(太阳鱼)(sunfish)(翻车鲀属,*Mola*)的肝、性腺、肠和皮肤皆有极强毒素(河豚毒素,tetrodotoxin),而鱼肉鲜美,日本人奉为美味佳肴,有专业厨师制作,以防著量毒素进入。河豚毒素为杂环化合物,与对电压敏感的钠通道结合(结合位点与石房蛤毒素重合),阻断钠流通,抑制神经和肌肉动作电位而引起麻痹,症状发生迅速(数分钟至数小时内),以口周感觉异常开始,发展至全身感觉异常,并迅速继以其他症状,如共济失调、软弱、失声、出汗、流涎、呼吸困难、咽下困难、呼吸窘迫或衰竭;胃肠症状如恶心、呕吐、腹泻等。凝血障碍亦有报道。因可能发生完全性弛缓性麻痹,故呼吸干预至关紧要。严重中毒时,如无呼吸支持,死亡即非鲜见。

鲭鱼中毒

鲭鱼中毒(scombroid poisoning)是因食某些贮存不当的鱼类而发生的假变应性鱼中毒(pseudoallergic fish posoning),包括鲭鱼亚目鱼类如金枪鱼(tuna)、鲐鱼(mackerel)、刺鱼(wahoo)、东方狐鲣(bonito)、长鳍金枪鱼(albacore)、银汉鱼(skipjack)和非鲭亚目鱼类如鬼头刀鱼(mahi-mahi)、紫鲕(amber-jack)、沙丁鱼(sardines)、鲱鱼(herring)等。中毒是由于细菌分解组氨酸致使鱼体内组胺和鲭毒(saurine)含量增高引起的。中毒症状发生快(数分钟至数小时),出现皮肤潮红、口腔感觉异常、瘙痒、荨麻疹、恶心呕吐、腹泻、眩晕、头痛、支气管痉挛、咽下困难、心动过速、低血压等。治疗应按变应和过敏反应处置,通常症状可在数小时内消失。

推荐阅读

Adams ME. Neurotoxins. Trends Neurosci 17(4 Suppl), 1994,151–155.
各种海洋毒液及其临床症候的全面综述。

Auerbach PS. Marine envenomations. N Engl J Med,1991,325:486–493.
海洋生物毒液中毒综述。

Burnett JW. Human injuries following jellyfish stings. Md Med J,1992,41:509–513.
水母蜇伤发生机制和治疗。

Gwee MCE. A review of stonefish venoms and toxins. Pharmacol Ther, 1994, 64:509 - 528.
有关石鱼毒液及其生物学、临床和生化特征的综述。
Hamilton B, Hurbungs M, Vernoux JP, et al. Isolation and characterisation of Indian Ocean ciguatoxin. Toxicon, 2002, 40:685 - 693.
报道从印度洋分离和鉴定到的一种新的鱼肉毒素。
Khoo HE. Bioactive proteins from stonefish venom. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2002, 29:802 - 806.
报道最常见含毒液鱼类之一的石鱼毒液中生物活性蛋白。
Schnorf H, Taurarii M, Cundy T. Ciguatera fish poisoniug: A double-blind randomized trial of mannitol therapy. Neurology, 2002, 58:873 - 880.
甘露醇治疗肉毒鱼类毒液中毒的双盲随机试验。
Trevino J. Fish and shellfish poisoning. Clin Lab Sci, 1998, 11:309 - 314.
鱼和贝类中毒综述。
Tu AT (ed). Handbook of Natural Toxins, Vol 3, Marine Toxins and Venoms. New York: Marcel Dekker, 1988.
专著:《天然毒素手册》卷3:《海洋毒素与毒液》,讨论多种海洋毒素及其毒液中毒时的治疗。

（王贤才，郭聚甫 译；王小磊，曾汉英，方嘉庆 校）

卷 XXIV

HIV 与获得性免疫缺陷综合征

第 409 章　HIV 及其相关疾病绪论(3307)
第 410 章　AIDS 相关免疫学(3310)
第 411 章　HIV 的生物学(3315)
第 412 章　HIV 感染和 AIDS 流行病学(3322)
第 413 章　HIV 感染的预防(3330)
第 414 章　HIV-1 感染的神经系统并发症(3335)
第 415 章　HIV 感染(AIDS)的肺部表现(3342)
第 416 章　AIDS 的胃肠症候(3356)
第 417 章　HIV 感染病人的皮肤病(3361)
第 418 章　AIDS 的眼症候(3363)
第 419 章　AIDS 病人的血液病和肿瘤(3367)
第 420 章　HIV 感染的肾、心、内分泌和风湿症候(3374)
第 421 章　HIV 感染和 AIDS 的治疗(3383)
第 422 章　HIV 感染人员的处理和咨询(3395)

第409章
HIV及其相关疾病绪论

W. Michael Scheld

人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus,HIV)所致获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS),已使当代医学、当代社会和公共卫生运作发生了深刻变化。HIV感染和AIDS带来的全球性危机,规模之大前所未有。自1981年第一批群集性病例发生以来,HIV已感染约6700万人,死亡人数2500万(仅2002年死亡人数即约300万),超过14世纪欧洲的“黑死病”和1918—1919年全球性流感大流行,成为人类历史上死亡人数最多的传染病。过去30年来,世界上很多资源有限地区已因此而陷于社会发展倒退的困境,经济下降10%~40%,卫生系统混乱,政局不稳,孤儿迅速增多,亟须人道主义的关怀和援助。

本卷各章,意在帮助医生认识这种病毒,认识HIV感染的免疫发生机制和AIDS的发生,未治感染的自然病史,HIV感染和AIDS在世界范围内的流行态势,HIV感染变化莫测的症候及其相关的机会性感染(opportunistic infections)和恶性病变。对HIV及其相关机会性感染与恶性损害的治疗,也将进行较为深入的讨论。

据联合国HIV/AIDS联合项目组(UNAIDS)统计,2002年末,世界各地染有HIV和AIDS的成人与儿童共约4200万,每年新感染HIV人数是500万。每天感染HIV的人数在16 000人以上,95%在发展中国家。这些新感染者中,约2000人是14岁以下儿童,约14 000例发生在成人,孕妇约占50%,年龄在15~24岁间的青少年也约50%。到2002年末,因AIDS而成孤儿的儿童已达1600万以上,还有一份报道指出,到2010年,单是撒哈拉以南非洲,孤儿数量就将超过4000万。

撒哈拉以南非洲是AIDS流行的特重灾区。流行从这里开始,又在这片土地上发展蔓延,世界上所有HIV感染2/3集中在此(到2002年末,感染人数约2940万)。撒哈拉以南非洲死于HIV的人数已达1700万,约占全世界AIDS死亡人数的83%。因此AIDS已成为非洲的主要死亡原因。有16个非洲国家感染人数至少已达人口的10%,在一些城市医院里,为AIDS病人占用的病床已达75%。博茨瓦纳、马拉维、莫桑比克和斯威士兰人的预期寿命现已不到40岁,30多年来的寿命不断提高已不复有。很多国家的年人口增长率已减低0.5%~1.2%,预计到2020年,有几个地区的国内生产总值(GDP)将下降20%以上。正像一份统计图表表示的,按博茨瓦纳现时血清流行率(约35%),一位15岁男孩死于AIDS的概率高达90%!

AIDS已对人类安全构成相当威胁,这种威胁不是出于武装冲突,而是影响到人类享有安全、积极生活所必需的基本条件。AIDS也是在联合国一次特别会议(2001年6月25~27日)上得到广泛关注的唯一疾病。

但在黑暗中也已看到一些光明。举例来说,乌干达HIV感染的血清流行率,已从上世纪80年代末的约30%(也是世界最高流行率之列),减至当前的8%。与此相似,有些非洲国家如塞内加尔,流行势头已被制止,流行率继续保持低水平。在资源有限的情况下,预防仍然是控制HIV感染和AIDS的基石。但是近年来,很多国家也在增加设施,相应减低药品价格,提供HIV医疗,包括发展中国家里的抗反转录病毒治疗。

第一批集群性AIDS病例是1981年报道的。病原体HIV是1983年报道的,1985年推出一种血液检查法,检查HIV,以减少血制品所致传播的风险。第一种对HIV有效的抗反转录病毒药物(antiretroviral drug)是1987年获准应用的,但是当初对单药治疗的

热情不久就熄灭了。早期确诊的病例，几乎都是同性恋男子（homosexual men），但是现已清楚知道，在资源有限情况下，HIV 主要是由异性接触（heterosexual contact）传播的，还能由血液传播。但是没有证据表明 HIV 可以通过偶然接触来传播，或由节肢动物媒体传播。早先对医卫人员传播的担心，也已得到一些宽慰，因为研究证明：通过针头或其他锐器把感染病人的血液转移到医卫人员的概率是每 1000 人中约 3 例，如做接触后预防，还可使这种风险更为减低。普遍防范是 AIDS 时代早期提出的观点。认为所有病人的血液和体液都应考虑为潜含传染性。高效抗反转录病毒疗法（HARRT）的推出，病毒负荷的减低，已使传播率大为减低。

AIDS 对世界各地性传播疾病的公共卫生处置也有深远影响。治疗和预防疫苗虽经多年发展，仍须继续努力。通过宣传教育减少传播是很有效的，但它需要复杂资源和政治支持。药物测试和批准过程，也因 AIDS 的出现而大为改观。本领域的积极分子们坚持应对整个过程进行重新评估，把一些现已进入“快捷通道”的药物与某些药物做出对比考查。有关病情进展和监护治疗的“代理标志”的观点也已提出。HIV 感染从初期反转录病毒综合征到 AIDS 发生的天然历程，常在 10 年以上，一般都认为像 $CD4^+$ T 淋巴细胞计数和病毒负荷量等代理标志，用于抗反转录病毒新药物评估是合适的。

到 2002 年底，北美生活在 HIV 感染和 AIDS 中的成人和儿童共约 98 万人，西欧也有约 57 万人。除了非洲遭遇的灾难外，AIDS 流行在印度、中国、俄罗斯和中欧也呈爆炸性，造成的影响可能比国际恐怖主义更为严重。尽管在认识病毒、疾病的免疫发病机制和变化莫测的临床表现上，已有了近 20 年的积极探索，取得了很多进步，但在根治和有效疫苗的开发上，仍须继续努力。

1995 年，随着蛋白酶抑制剂（proteinase inhibitors）的推出，现代抗反转录病毒治疗也进入了一个新时期。自这以后，AIDS 病人存活率提高了，美国每年死于 AIDS 的人数也在减少。更确切地说，发展已进入高坪而趋于停滞甚至倒退。虽然如此，证明抗反转录病毒疗法功效的事实还是很多也是多方面的，包括存活率的增加，机会性感染的减少，需要住院处理的病例减少，AIDS 的发生率减低，围生期传播减少等，重要的是使人们重新看到了希望。

AIDS 病人的医疗可能很复杂，常常令人沮丧。AIDS 医疗通常是由医生主导，但尚需其他多方面人员的配合，包括专家顾问，社会工作者，戒毒顾问，公卫人员等。虽然近年来在何时启用 HARRT，以及联合治疗时抗反转录病毒药物的起始选择上，取得了一些共识，但这是一个动态发展的领域，需要不断与时俱进。经过多种抗反转录病毒药物治疗仍归失败的 AIDS 病人，情况复杂，也是治疗难题。为此常需对基因型或表型耐药性进行充分评估，动用有多方面相互作用的药物。HIV 和 AIDS 病人的医疗，在一定程度上已发展成一门新的专业。近来美国传染病学会 HIV 医学分会已就增加 HIV 医学资格证书一事，与美国内科学会理事会取得联系。即与过去提出老年医学和危重医学等分支专业时的情况相似。

AIDS 情况复杂，所有投身 AIDS 医疗的基层医生都须对 AIDS 发病机制，疾病传播途径，单核细胞增多症样急性反转录病毒综合征的临床表现，以及 HIV 及其相关并发症的处理原则等方面，具有基本认识。20 世纪初，William Osler 爵士说过：“认识梅毒就是认识医学”，而在我们进入新千年的门槛时，AIDS 就等同于当年的梅毒。要常规筛查 HIV 危险因素，经常想到面对的临床情况是否潜含 HIV 的影响，因为 HIV 感染本身的临床表现就变幻莫测，又可伴有机遇感染和恶性病变。

推荐阅读

Hogg R, Cahn P, Katabira ET, et al. Time to act: Global apathy towards HIV/AIDS is a crime against humanity. Lancet, 2002, 360: 1710 – 1711.

本文是国际 AIDS 研究协作组织的学者所作权威评述，涉及的很多观点本章已有表述，强调对 HIV/AIDS 的冷漠和不作为，是反人道主义的犯罪行为，不能再容忍下去了。此事虽然已经得到世界各地很多公卫部门的关注，但是全球控制 AIDS、结核和疟疾基金会得到的捐赠，还不到 2002 年 12 月要求的 4%。对确定 HIV 是 AIDS 病原的早期研究和更重要的今后研究方向等有兴趣的读者，请参考 Prusiner, Montagnier, Galla 等重要论文（Science, 2002, 298: 1726 – 1731）。

Jost S, Bernard M-C, Kaiser L, et al. A patient with HIV-superinfection. N Engl J Med, 2002, 347: 731 – 736.

作者等报道一例最初感染 AE 分化体病毒,2 年后又感染一 B 分化体病毒,促使病情发展加速。刊物配发的 Goulder 和 Walker 评论,指出这一发现在 AIDS 发病机制和疫苗开发上都有重要意义。

Kilby JM, Eron JJ. Novel therapies based on mechanisms of HIV-1 cell entry. M Engl J Med, 2003, 348: 2228 - 2238.

报道根据 HIV-1 进入细胞机制开发的新药。美国第一种融合抑制剂就是根据这一原理研制的。

Mbulaiteye SM, Mahe C, Whitworth IAG, et al. Declining HIV-1 incidence and associated prevalence over 10 years in a rural population in south-west Uganda: A cohort study. Lancet, 2002, 360: 41 - 46.

作者等的队列研究证明:1989—1999 年的 10 年间,乌干达西南农村人口中 HIV 发生率已下降 35%。

Schreibman T, Friedland G. Human immunodeficiency virus infection prevention: Strategies for clinicians. Clin Infect Dis, 2003, 36: 1171 - 1176.

为基层医生提供的人类免疫缺陷病毒预防对策。

(王贵才 译;宁敏磊,方嘉庆 校)

第 410 章
AIDS 相关免疫学

Paul E. Sax
Bruce D. Walker

人类免疫缺陷病毒(HIV)感染的临床影响,是由于这种反转录病毒能感染免疫系统关键细胞造成的。发生这种感染,是因为病毒的主要目标是表达细胞表面标志 CD4 的淋巴细胞,而 CD4 能充当与病毒包膜蛋白结合的受体作用。这些淋巴细胞又称**辅助-诱导性淋巴细胞**(help-inducer lymphocytes),在多种免疫功能中起关键性协调作用。HIV-1 感染可以看作是以 $CD4^+$ 淋巴细胞进行性缺失为特征的免疫系统病。发生免疫缺陷,不仅是由于缺乏对 HIV 本身的有效免疫,还由于病毒对 CD4 细胞亚群的损害,而它们在限制其他病原体上也是至关重要的,这也可以解释所谓机会性病原体(opportunistic pathogens)的问题,而免疫功能完好的人是不存在这个问题的。

虽然免疫系统最终不能控制 HIV-1 感染,但是现有资料也证明:急性 HIV-1 感染后,至少也有部分有效的病毒特异性免疫反应发生。因此感染后一般都有很长一段无症状期,病毒至少处于部分抑制状态,但多数病人的免疫系统终将不能控制病毒,病情随之发展。但也有明显的例外。在流行进入 30 年的现代,已发现有一小部分人,似乎无需借助抗反转录病毒药物治疗,就能把 HIV 感染控制 20 年以上。这些人在感染者中虽不到 1%,但却提示对 HIV 是能取得持久性免疫控制的。深入了解 HIV 的相关免疫学,不但能了解感染所致临床后果的本质,还能促进有效治疗和预防性疫苗的开发。

免疫系统能对 HIV 感染作出部分控制的证据

HIV 感染急性期的非特异性症状,是很多病毒感染时常见的,如发热,咽痛,不适,淋巴结肿大,短暂斑丘疹性皮疹等。这些症状可能不仅是病毒复制的影响,也是由此产生的免疫反应的表现。调适性免疫反应包括体液(抗体介导性)和细胞(细胞介导性)反应,都是针对病毒产生的。正是 HIV 的抗体反应,成为酶联免疫吸附法(ELISA)检查感染的基础。

急性感染期间,以大多数医院现有常规检测手段测得的病毒负荷是每毫升血浆病毒 RNA 颗粒在 1000 万以上。病毒血症(viremia)初期高峰约于感染后 6 个月内,到达约30 000拷贝数的平均稳态水平(图 410-1),病毒血症的减低,估计就是抗病毒免疫反应发生的作用。反应包括病毒特异性 CD4 辅助细胞的产生,以协调体液和细胞免疫反应。由于 CD4 是这种病毒的受体,而 HIV 又有侧重感染活化 $CD4^+$ 细胞的特性,使得这些本来意在协调有效免疫反应共同抗击病毒的细胞受到感染,在感染早期病毒负荷量极大时,细胞数量就可能部分削减,也使大多数感染

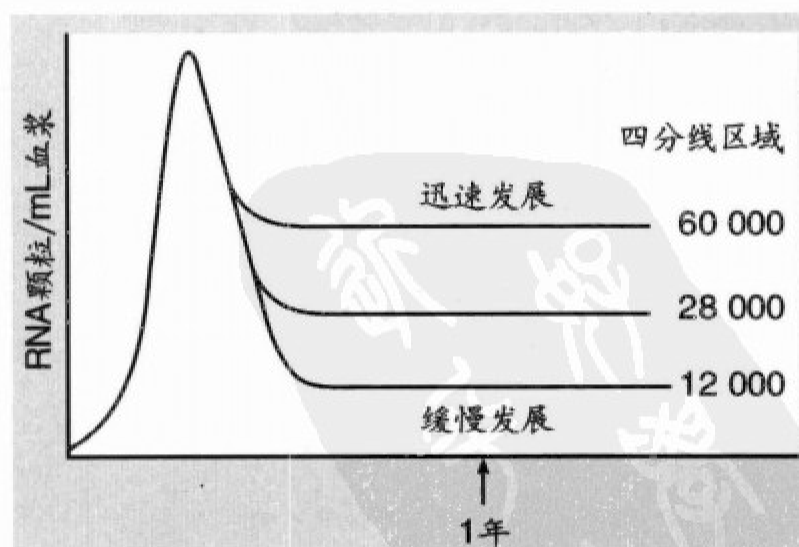


图 410-1 急性 HIV-1 感染后的稳态病毒负荷。血浆病毒血症急性期平均水平在每毫升血浆病毒颗粒 1000 万以上,以后随着病毒特异性免疫反应的出现而迅速下降。稳态病毒负荷的差异与很多因素有关,如免疫选择压力不同,病毒衰减,感染者的 HLA 型,以及病毒进入细胞所需共同受体的不同等。

者抵御 HIV-1 的能力受到削弱。

带有 CD8 细胞表面标志的淋巴细胞即**胞毒性 T 淋巴细胞**(cytotoxic T lymphocytes;CTL)的出现,与血浆病毒负荷初期剧降相关。但是在无充分病毒特异性 CD4 T 辅助细胞反应的情况下,这些细胞的功能也会削弱,因此不能对感染实施长期有效控制。病毒在感染者体内继续演变,也使免疫控制更为困难。病毒反转录酶(逆转录酶)(reverse transcriptase)的不尽可靠,使得同一宿主能产生多种密切相关但又不尽相同的病毒。同样,部分抗病毒药压力也使耐药突变得以产生,而部分抗病毒免疫压力则能使已经产生的免疫反应作用的关键部位内逐渐发生突变。

与细胞免疫反应很快发生不同,HIV 的抗体反应发生较慢,这给以常规 ELISA 法诊断急性感染带来现实问题。通常抗体是在感染后数周内检出的,这些抗体大多是与病毒体碎屑结合,而不是对病毒起中和作用。不能诱导强有力的中和抗体,正是 HIV 感染的主要问题之一,也是开发疫苗的一大障碍。造成这些抗体只有很弱的中和作用的原因,包括 HIV 外膜蛋白发生突变的强烈趋向,而这正是中和抗体的主要靶位,还有病毒包膜上覆盖厚重的糖类,掩盖中和反应的关键位点,不能被免疫系统发现。有关 HIV 免疫反应的概况见图 410-2。

HIV 相关免疫学的临床意义

CD4 细胞绝对计数的测定和评估

对临床医生来说,HIV 相关免疫学的最重要检查项目就是 CD4 细胞绝对计数和评估。绝对计数即以全血细胞计数中的淋巴细胞数乘以 CD4 淋巴细胞百分数,后者由流式细胞计数法(flow cytometry)测定。CD4 细胞包括很多不同特异性(specificities),不但有对 HIV 特异性的,还有对其他病原体(如机会性病原体)的特异性。CD4 细胞计数并不说明 CD4 细胞的特异性作用,而是这些细胞的现有总数。现在主张在 HIV 诊断时就作此测定,以后每 3～4 月复查一次,一般都与 HIV DNA(病毒负荷)试验一道检查。

发生 HIV 相关并发症的风险,与绝对计数和 CD4 百分数关系密切,但目前还只把绝对计数列入启动抗反转录病毒疗法(ART)和预防机会性感染的指导原则中。相关性的由来是因为随着 CD4 细胞的减少,协调各种病原体有效免疫反应的各细胞亚群数也将降至关键性阈限以下。从流行病学角度来说,CD4 细胞数 $<200/mm^3$ 或 CD4 百分数 $<14\%$,就符合美国疾控中心的 AIDS 定义,即使尚未发生任何 HIV 相关的机会性感染。有些临床医生还进一步划出 $50/mm^3$ 的重要阈界(常称**晚期 HIV 病**),因为这些病人发生机会性感染和 HIV 相关死亡的风险极高。

CD4 细胞计数,免疫反应,抗反转录病毒疗法

初治病人,以不少于 3 种活性药物的强烈 ART 治疗,能收到可预测效果:HIV RNA 水平减低,而 CD4 细胞数相应(但较慢)增加。CD4 细胞数经 ART 恢复,有重要临床意义。已被证明是提示临床转归的最重要预测指标,甚至比病毒学反应更为重要。

上世纪 90 年代中期强效 ART 推出后,说明由 ART 取得免疫功能改善的最直接证据就是机会性感染的减轻或消失,这些感染尚无特异疗法或只有边缘性疗效,包括进行性多灶性脑白质病,隐孢子虫病,抗咪唑性念珠菌食管炎,Kaposi 肉瘤等。ART 取得的这些临床改善,充分证明 ART 带来的免疫系统恢复,不只是量的方面(如由 CD4 细胞绝对计数所体现的),而且有了明显的质的意义。通常与 HIV 有关的

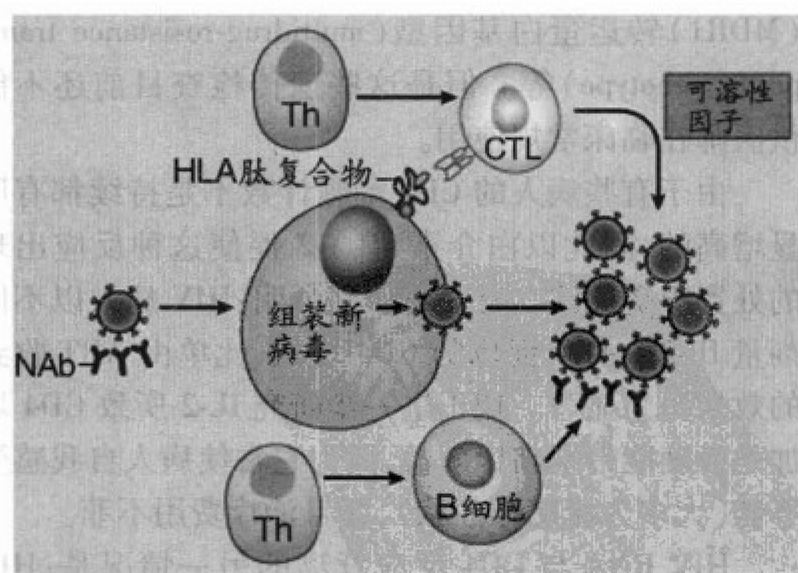


图 410-2　HIV 的免疫反应。感染病毒的细胞约于 2 日内产生子代病毒体。病毒进入后,病毒体蛋白出示在细胞表面 I 类 HLA 分子沟中,而为胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)所识别,它能使受染细胞直接溶解,分泌的可溶因子,则能抑制已被释出的病毒。B 细胞产生的中和抗体,直接中和游离病毒体。B 细胞和 CTL 发挥功能,都须接受 CD4 T 淋巴细胞发出的信号。

机会性感染如卡氏肺囊虫肺炎，鸟分枝杆菌复合体(MCA)播散性感染，侵袭性巨细胞病毒(CMV)病等发生率，在推出以蛋白酶抑制剂为主的药物治疗后已大为减低，甚至在未增加特异性机会性感染预防的情况下，也能取得这样的效果。

由于发现机会性感染风险明显减低与ART带来的CD4细胞数增加有关，促使人们对已由ART诱导CD4增加并已超过某一阈界水平的病人进行停用特异性预防的研究。迄今研究结果都证明这样做是安全的，因此近来提出的机会性感染预防原则中，已增加了停止预防措施的条件。由于CD4计数较高时，预防接种的抗体反应也有改善，因此这些原则还建议某些预防接种(如肺炎球菌疫苗)应推迟到CD4计数$>200/mm^3$以后进行。

CD4/HIV RNA 反应背离

ART诱导的CD4细胞计数增加的个体差异，比HIV RNA减少大得多。虽然多数病人经过12个月治疗，CD4至少增加$100/mm^3$，有些增加更多，但也有人几无任何增长。有些研究发现造成CD4反应不佳的因素是年龄大，HIV RNA基础水平高而CD4基础水平低，合并丙型肝炎感染，治疗药物中含非蛋白酶抑制剂等。但也涉及一些遗传因素，包括病人的趋化因子受体(chemokine receptor)CCR5和多药抗性(MDR1)转运蛋白基因型(multidrug-resistance transporter genotype)等。但是这些遗传检查目前还不能供医师在临床常规使用。

由于有些病人的CD4细胞计数不是持续都有明显增高的，因此以白介素(IL)-2促使这种反应出现的处置很受关注。有几份研究证明：HIV病人以不同剂量IL-2+ART促成的CD4增加，比单由ART收到的效果更为显著。现正进一步研究IL-2所致CD4增加是否确能带来临床效益，因为它常使病人自我感受不佳(大多为流感样症状)，而且治疗费用不菲。

HIV RNA与CD4反应背离的另一情况是：HIV RNA虽有反跳(rebounding)，CD4细胞计数仍继续增加，或保持稳定。这种情况以治疗方案中包含蛋白酶抑制剂的病人最为常见，临床实践中，HIV病人治疗期间出现病毒学反弹虽多，但短期预后仍佳，也能由此作出部分解释。对这种HIV RNA与CD4“背离”现象，已提出几种可能解释(相互不排斥)：(1)对抗反转录病毒治疗发生耐药的HIV株，毒力已比野型病毒削弱(遗传“合适度”〈fitness〉)；(2)CD4细胞“周转”(turnover)比未治对照组低；(3)HIV RNA保持在治前基础线水平以下的时间延长，即使显然已有耐药性出现。这种虽有病毒学反跳，仍能由ART获得免疫学效益的持续时间因人而异，但有一项研究指出可以持续72周。

免疫重建综合征

ART开始后免疫功能的改善，有时可使原有机会性感染病情加剧，包括过去已经做出的诊断(如CMV视网膜炎)和临床隐匿不显的感染(最常见的如播散性MAC)。发生这些免疫重建综合征(immune reconstitution syndrome)，最可能的原因是ART使宿主原来薄弱或已缺失的炎症反应再度振兴，比以前强劲得多。典型病例如CD4细胞计数原已严重匮乏(常$<50/mm^3$)，启动ART后，很快出现HIV RNA下降，CD4细胞增加。数周或数月后，患者出现发热，盗汗，CT扫描显示剧烈淋巴结炎，肠系膜、胸、颈、腹股沟、腋窝等处淋巴结都可受累(任一或所有)。活检可见抗酸细菌和肉芽肿炎症。在美国，这种情况最常见的是MAC病，但结核病也有同样情况的报道。CMV视网膜炎时，原来低活性视网膜病可能突发为活跃的玻璃体炎(vitritis)，这种情形在前ART时期是极为罕见的。类似的免疫重建综合征还曾见于几种与HIV相关的常见机会性感染，如卡氏肺囊虫肺炎(肺孢子虫病)，隐球菌病，弓形虫病，进行性多灶性脑白质病等。

这些综合征的最佳疗法仍待阐明。最好是针对内在机会性感染进行治疗，ART亦应延续。如症状特重或延续过久，可能须姑息性应用皮质激素，当然只有根据病情需要，值得冒免疫抑制风险而为之时，才会这样做。

免疫强化疗法治疗 HIV 感染的前景

ART治疗带来的CD4细胞计数增加，伴有对机会性感染免疫功能的明显增强，但对HIV本身免疫性的增强则很少见到。这里也有一重要例外，即在急性HIV感染早期，应用高效抗反转录病毒疗法(HAART)的病人。现已证明：HAART不但能使CD4

细胞数大为增加,还能使特异性作用于 HIV 的 CD4 细胞亚群增多,而该亚群的作用就是在感染的慢性期协调产生有效免疫。ART 似能保护这些已被激活的 HIV 特异性 CD4 细胞,使之不被感染。这些人如由于治疗的短暂停顿(即**结构性治疗停顿**〈structured treatment interruption〉)而再次接触数量有限的自身病毒时,就能产生更为强烈的 HIV 特异性 CD4 和 CD8 T 细胞反应,而且可能在不进行治疗的情况下,使免疫控制经久不衰。但是以后由于病毒仍有低水平复制,致因突变而使病毒失控。治疗可使免疫增强一事,虽然令人振奋,但长期控制的前景如何,仍未明了。慢性感染时以结构性治疗停顿的方法增强对 HIV 的免疫,也未充分取得预期效验。发生这种情形,可能与感染后期准种病毒(viral quasispecies)出现较多,免疫逃逸变种(immune escape variants)较多,以及慢性感染时开始治疗,HIV 特异性辅助性 T 细胞反应的缺失等有关。

表 410-1

正在检验中的 HIV 感染免疫疗法

重组病毒疫苗	抗原脉冲树突细胞
白介素-2(IL-2)疗法	CD4/CD8 T 细胞输注
灭活全病毒疫苗	被动抗体输注

增强 HIV 感染者的免疫,还有很多其他方法也在运用(表 410-1)。最突出的是治疗性免疫法,即以免疫方法强化已受感染者的免疫反应。据认为,增强或扩充 HIV 特异性 CD4 和 CD8 T 细胞反应,就能获得更好的免疫控制,这种设想是否适用于人类,尚待验证。但在 AIDS 病毒感染的动物模型中则已获得令人鼓舞的效验,今后几年可能还会看到有关这方面的更多研究。

A 级论证文献

❶Currier JS, Williams PL, Koletar SL, et al. Discontinuation of *Mycobacterium avium* complex prophylaxis in patients with antiretroviral therapy-induced increases in CD4 + cell count: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. AIDS Clinical Trial Group 362 Study Team. Ann Intern Med, 2000, 133: 493 - 503.

抗反转录病毒疗法诱导 CD4⁺ 细胞计数增加的病人,停止鸟分枝杆菌复合菌组播散预防疗法的随机双盲安慰剂对照试验。

推荐阅读

Alrfeld M, Allen TM, Ya XG, et al. HIV-1 superinfection despite broad CD8 + T-cell responses containing replication of the primary virus. Nature, 2002, 420: 434 - 439.

作者等对一位病人的研究首先发现同一分化体的第二株 HIV 所致重复感染的确切证据,感染是在原先病毒已取得强烈 CTL 反应的情况下发生的,其中半数对第二株病毒有交叉反应。

Barouch DH, Kunstman J, Kuroda MJ, et al. Eventual AIDS vaccine failure in a rhesus monkey by viral escape from cytotoxic T lymphocytes. Nature, 2002, 415: 335 - 339.

作者等的队列研究证明经免疫接种以后受到致病性杂交人猿免疫缺陷病毒感染的恒河猴,最初对病毒血症的控制极佳,但有一动物的免疫显性 CTL 表位内发生单一突变,使得血浆病毒 RNA 不复检得,由于病毒能从 CTL 逃逸,故病毒复制呈爆发态势,临床病情恶化,最终死于 AIDS 相关并发症。

Deeks G, Barbour JD, Martin JN, et al. Sustained CD4 + T cell response after virologic failure of protease inhibitor-based regimens in patients with human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis, 2000, 181: 946 - 953.

作者等的队列研究证明:即使由含蛋白酶抑制剂的 ART 已发生病毒学反弹的病人,CD4 细胞计数仍能稳定或增长。由于患者的 HIV RNA 水平仍低于治前基线,故认为耐药病毒"适合度"可能已被削弱。

DeSimone JA, Pomerantz RJ, Babinchak TJ. Inflammatory reactions in HIV-1-infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy. Ann Intern Med, 2000, 133: 447 - 454.

HIV-1 感染病人启用高效抗反转录病毒疗法后不久,机会性感染可能反而加剧,复习其临床表现和处理。

Fellay J, Marzolini C, Meaden ER, et al. Response to antiretroviral treatment in HIV-1 infected individuals with allelic variants of the multidrug resistant transporter 1: A pharmacogenetics study. Lancet, 2002,

359:30 - 36.

MDR1 表达度低的人,抗反转录病毒药物的血浆水平虽较低,但在取得病毒学抑制效应后,CD4 细胞计数仍增长较高,对此提出的解释是:他们细胞内活性药物浓度可能较高。由此产生的问题是:了解病人的 MDR1 基因型,是否有助于对 ART 疗效的预计。

Grabar S, Le Moing V, Goujard C, et al. Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of highly active antiretroviral therapy. Ann Intern Med, 2000, 133:401 - 410.

ART 开始后,有病毒学抑制和 CD4 细胞数明显增高现象的 HIV-1 感染病人发生机会性感染的风险最低。只有 CD4 细胞增高而无病毒学抑制的病人,预后亦佳,也比有病毒学抑制但无 CD4 增加的病人预后要好。

Lalezan JP, Beal JA, Ruane PJ, et al. Low-dose daily subcutaneous interleukin-2 in combination with highly active antiretroviral therapy in HIV patients: A randomized controlled trial. HIV Clin Trials, 2000, 1:1 - 15.

每日小剂量 IL-2 皮下注射加高活性抗反转录病毒疗法治疗的随机对照试验证明 IL-2 可使接受 ART 的 HIV 病人 CD4 细胞数增加,但此研究未设临床观察终点,未发现临床转归上的差异。

Ledergerber B, Egger M, Opravil M, et al. Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: A prospective cohort study. Swiss HIV Cohort Study. Lancet, 1999, 353:863 - 868.

瑞士前瞻性队列研究证明:接受 ART 的 HIV 病人,即使病毒学失利风险较高,但发生 HIV 病情进展的风险极低。

Lyles RH, Munoz A, Yanashita TE, et al. National history of human immunodeficiency virus type 1 viremia after seroconversion and proximal to AIDS in a large cohort of homosexual men: Multicenter AIDS Cohort Study. J Infect Dis, 2000, 181:872 - 880.

多中心 AIDS 队列研究证明:269 例已确诊急性 HIV 感染尚未治疗的病人,CD4 淋巴细胞计数下降与初期 HIV RNA 测定强烈相关。初期 HIV RNA 水平和斜率则与无 AIDS 时间相关。

Pallela FJ, Jr, et al. Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different $CD4^+$ cell strata. Ann Intern Med, 2003, 138:620 - 626.

$CD4^+$ 细胞数未降至 $200/mm^3$ 以下前开始抗反转录病毒治疗的 HIV 感染病人,比降至 $200/mm^3$ 后才予治疗的病人存活率高。本文和其他研究都提示:CD4 中度匮乏后,免疫功能丧失就是不可逆的。

Parren PW, Moore JP, Burton DR, Sattentan QJ. The neutralizing antibody response to HIV-1: Viral evasion and escape from humoral immunity. AIDS, 1999, 13(Suppl A): S137 - S162.

有关 HIV-1 感染时中和抗体反应的优秀综述。

Rosenberg ES, Altfeld M, Poon SH, et al. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. Nature, 2000, 407:523 - 526.

作者等的研究证明:8 例急性 HIV 感染病人以 HAART 治疗,以后治疗中断 1 ~ 2 次,虽然病毒血症反弹,但仍都能把病毒控制在 5000 RNA 拷贝/mL 血浆以下(至少暂时如此)。

Viard JP, Mocroft A, Chiesi A, et al. Influence of age on CD4 cell recovery in human immunodeficiency antiretroviral thrapy: Evidence from the EuroSIDA study. J Infect Dis, 2001, 183:1290 - 1294.

年龄是影响 HIV 感染者 HAART 后 CD4 细胞数恢复的独立因素,本文作者等认为可能是由于年龄较轻时胸腺尚有功能存在。

(王贤才 译;宁敏磊,方嘉庆 校)

第411章

HIV的生物学

George M. Shaw

临床获得性免疫缺陷综合征(AIDS)被描述后仅3年,1型人类免疫缺陷病毒(HIV-1)就被确定为该综合征的病原,这是一项重大的科学成果,它的由来可以追溯到此前动物和人类反转录病毒CD4$^+$逆转录病毒)(retroviruses)的发现(第372章)。患者CD4$^+$辅助T淋巴细胞的选择性丧失,提示病原体对T淋巴细胞的趋向性(tropism)。正像一切病原体一样,所有AIDS病人也都有HIV-1存在,在组织培养中,则能再现本病特征,破坏T淋巴细胞。

1型人类免疫缺陷病毒(HIV-1)

一般生物学特性

HIV-1发现后不久,很快就被证明它在生物学、结构和遗传上,都不同于嗜人T淋巴细胞病毒1型(HTLV-1)和2型(HTLV-2),而更接近于反转录病毒中慢病毒亚科(lentivirus subfamily)中成员(第372章)。但与白血病病毒不同,后者在体内和体外都是促使淋巴细胞无限增殖化(永生化)(immortalization),而HIV-1则对淋巴细胞显示为明显的病理作用,促使合胞体形成(syncytia formation),终致细胞死亡。形态学上HIV-1也与HTLV-1及其他C型致癌反转录病毒(oncogenic retrovirus)不同,有一致密的圆柱状核心,外为慢病毒典型的脂类包膜(图411-1)。

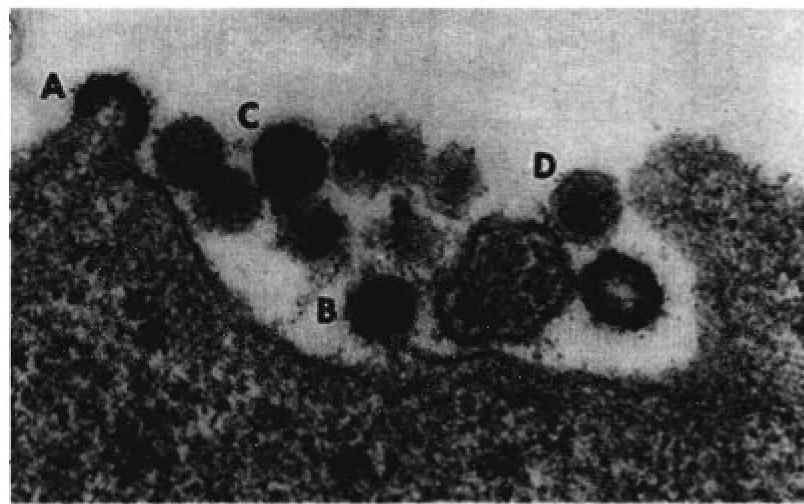


图411-1 HIV-1的透射电子显微摄影。图为病毒体形态发生的各期:A和B是早期和晚期芽殖形式,C和D为脱离细胞的成熟病毒体。病毒体直径约110 nm。

HIV-1结构图解见图411-2。像所有反转录病毒一样,HIV-1是单链正义RNA病毒。RNA依赖性DNA多聚酶即反转录酶(逆转录酶)(reverse transcriptase)封包在病毒体(virion)核心中,通过双链DNA中间物复制单链RNA基因组,充当前体分子,在宿主细胞基因组内整合前病毒(provirus)。HIV-1的主要结构核心蛋白是p24壳蛋白和p18基质蛋白。病毒核心蛋白结构周围的双层脂类包膜,是病毒复制时由细胞表面萌出时由宿主细胞外界膜(outer limiting memorane)衍生的。分散在病毒外膜中的是外膜糖

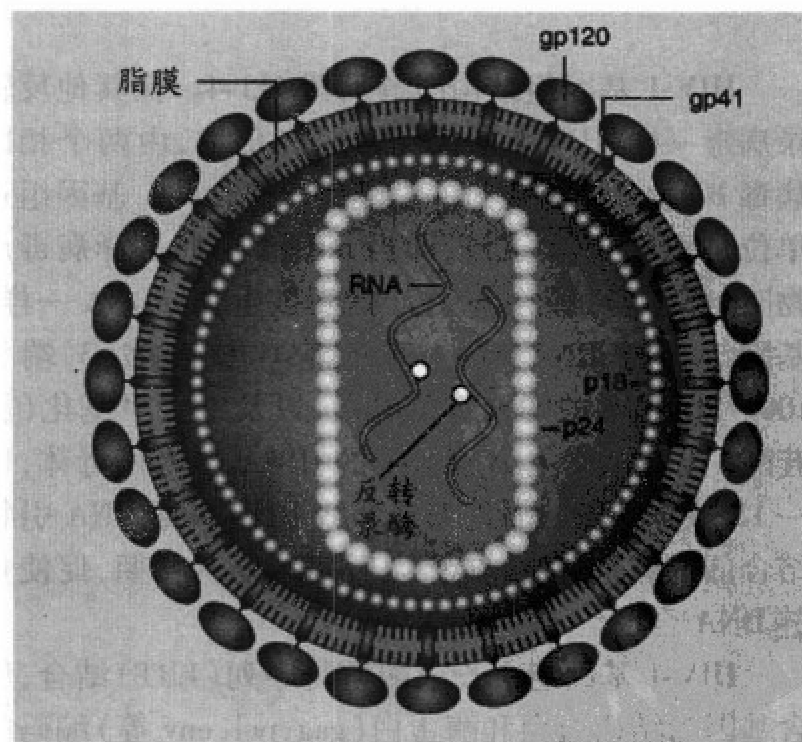


图411-2 HIV-1结构。(仿RC Gallo Copyright © 1987 by Scientific American, Inc., and George V. Kelvin.)

蛋白 gp120 和 gp41，它们由病毒特异性基因编码，与病毒对细胞的附着和进入有关。

图 411-3 是 HIV-1 的生活周期示意图。由生活史的特征，就能把反转录病毒与其他所有病毒区分开来。脱离细胞的病毒体通过病毒包膜与宿主细胞膜的特异性相互作用，首先是附着在靶细胞上。病毒与细胞相互作用的特异性，是由于病毒 gp120 包膜糖蛋白与靶细胞相关 CD4 分子间的高亲和性相互作用，引起 gp120 的构象改变（conformational change），再与细胞趋化因子受体族成员（CCR5 或 CXCR4）相互作用。正是 gp120、CD4 和 CCR5/CXCR4 之间的高度特异性相互作用，促使病毒与细胞膜融合，核蛋白病毒复合体内化（internalization）。病毒反转录酶催化的反录，则是在核蛋白复合体内产生病毒 RNA 的双链 DNA 拷贝。它迁移至核，在此病毒 DNA 被共价整合到宿主染色体，形成前病毒。以后病毒 DNA 的表达，是由病毒和宿主细胞蛋白共同调控的，它们与病毒 DNA 和 RNA 调节因素相互作用。转录的病毒 mRNA 转译为病毒蛋白，在细胞表面组装新的病毒体，另如基因组长度病毒 RNA，反转录酶；结构和调节蛋白包膜糖蛋白等，也都在此组装。由于 HIV-1 前病毒是在宿主细胞染色体内共价整合的，因此成为宿主染色体组的稳定组分。整合的前病毒可能在转录上潜伏不动，也可能高度表达而以爆炸性方式大量产生子代病毒，这些都与以后讨论的发病机制有关。

HIV-1 的分子结构和功能

HIV-1 基因组结构图解见图 411-4。像其他反转录病毒一样，HIV-1 基因组也是二倍体，由两个相同病毒 RNA 分子组装为一氢键 70S 复合体。基因组亚单位是病毒 RNA 正链，即当 mRNA 由此翻译病毒产物时，都有同样化学极性。像真核生物 mRNA 一样，基因组病毒 RNA 有一 5′-甲基-G 核苷酸，3′ 端为 100～200核苷酸的聚腺苷酸段，以及一些甲基化（腺苷酸）残基。宿主细胞衍生的 tRNA 掺入病毒体，以一 18 核苷酸段与靠近 5′端的基因组病毒 RNA 引物结合部位碱基配对，在感染后病毒复制初期，促使负链 DNA 合成。

HIV-1 基因组由长末端重复序列（LRT）结合，所含基因为结构蛋白和酶蛋白（gag，pol，env 等）编码的基因，是所有能进行复制的反转录病毒都有的。此外 HIV-1 还有为病毒其他功能编码的基因，则是此科病毒特有的，与其生物特征有关。HIV-1 的 LRT 序列引导和调节病毒基因组的表达（图 411-5）。

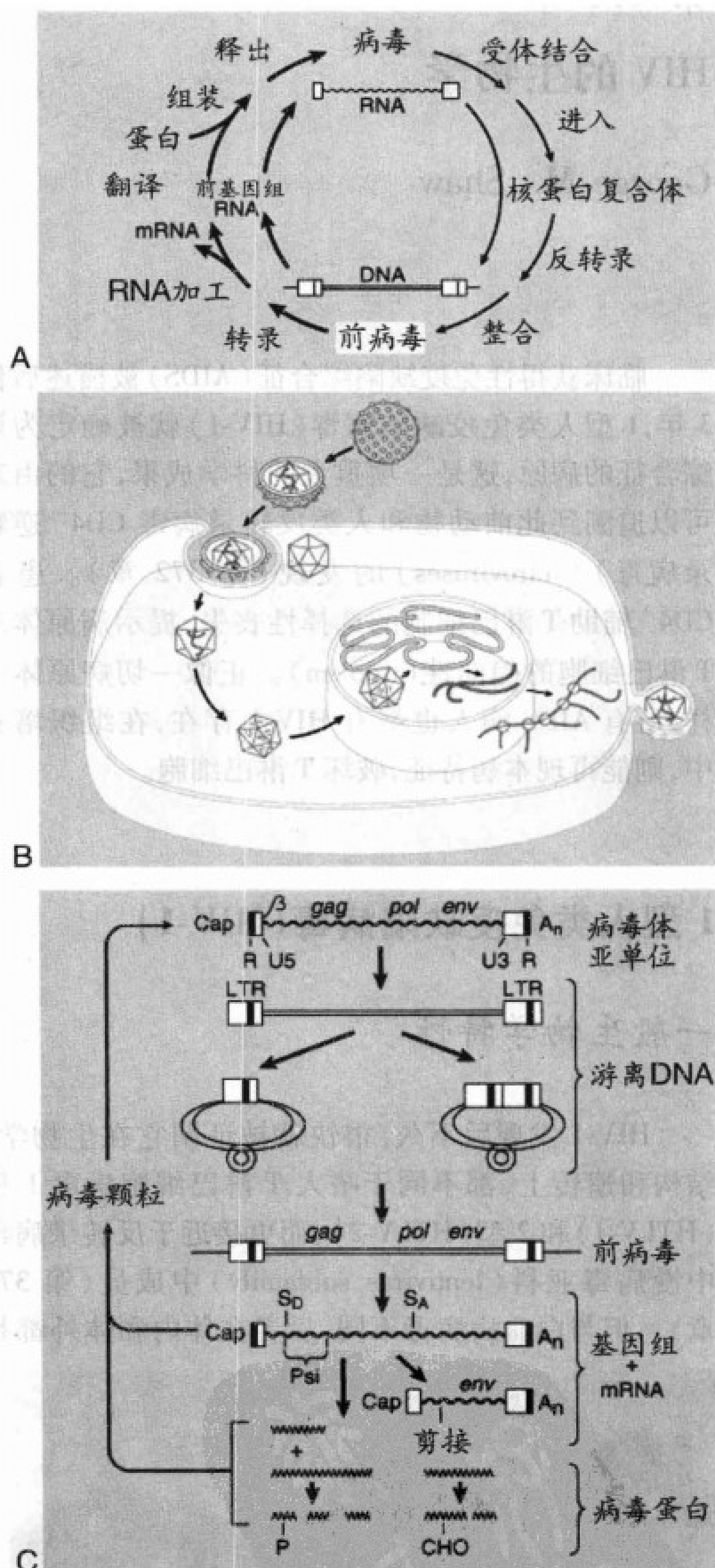


图 411-3 HIV-1 生活史各期示意图。A，粗箭头表示可能在复制后期发生的病毒产物的扩增。B，A 中所示病毒生活史图解。C，反转录病毒生活周期中遗传信息的主要转化。An = 聚腺苷酸段；Cap = 5′-甲基-G 核苷酸；CHO = 糖基化部位；S_A = 剪接受体部位；S_D = 剪接供体部位；P = 磷酸化部位；Psi = 病毒包装信号序列。（由 Varmus H, Brown P. Retroviruses. In Berg DE, Howe MM ⟨eds⟩. Mobile DNA. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1989, p 53.）

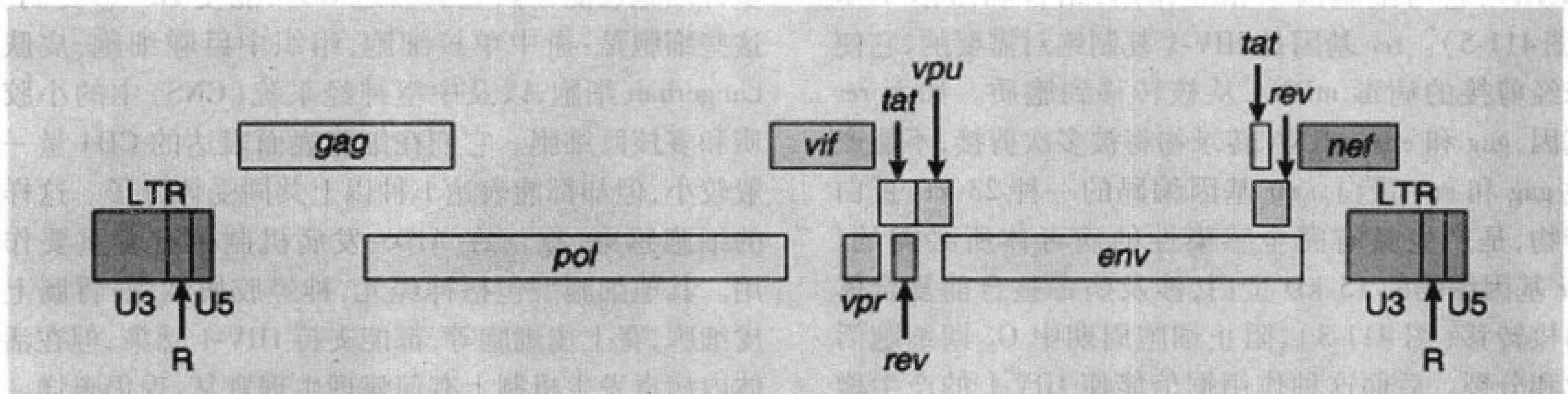


图 411-4 HIV-1 的基因组结构。

gag 基因编码的一种 55 kD 前体蛋白(p55),裂解为 4 个有 NH_2-p18-p24-p9-p7-COOH 线状顺序的较小产物。这些蛋白构成病毒核心蛋白结构,有助于核酸和脂膜的结合。HIV-1 的 gag 蛋白像其他反转录病毒一样,也是以多聚蛋白前体合成的,以后在病毒成熟过程中分解。这有利于把病毒核心结构的不同组分组装为三维构型(configuration),并在病毒衍生的特异蛋白酶作用下分解,从而具有成熟病毒体的特化功能特征。聚合酶基因产物是以 gag 蛋白从同一基因组 RNA 信息转译的,但是由于核糖体移码,重叠读框(overlapping reading frame)是不同的。*pol* 基因编码的 3 种蛋白,是由一更大的前体多肽裂解来的。这些基因包括 NH_2-蛋白酶(p13)-反转录酶(p66/p51)-整合酶(p13)-COOH。HIV-1 蛋白酶在病毒生物学中起关键作用,可使 gag 和 pol 前体多肽裂解为有活性功能的蛋白。HIV-1 的反转录酶为一需镁的 RNA 依赖性 DNA 聚合酶,作用为复制 RNA 病毒基因组。前病毒整合到宿主细胞基因组则需整合酶蛋白。

包膜基因(*env*)编码的糖基化多肽前体(gp160),加工为外包糖蛋白(gp120)和跨膜糖蛋白(gp41),后者把包膜复合体固定在病毒表面。近年来对 HIV-1 包膜结构和功能的认识已有很大提高。gp120/gp41 杂二聚体以三聚突起复合体出现在病毒体表面,估计是起到两种不同但又非常重要的作用,即介导病毒进入细胞,防止被抗体的免疫学发现。前者是由 p120 与 CD4 和趋化因子受体顺序结合完成的,由此激起 gp41 介导的融合过程。后者则是糖类覆盖和 gp120 暴露表面上的变异联合作用,同时还有包膜可变表面环形序列处突变逃逸(mutational escape)和保守性受体表面构象掩饰的配合。

在 HIV-1 基因组内,附加基因在病毒功能中也有重要作用,也是 HIV-1 与致癌反转录病毒不同之处,这些基因是:位于 *pol* 和 *env* 之间的 *vif*,*vpr*,*vpu* 基因;位于 3′至 env 并延续到病毒 LTR U3 区中的 *nef* 基因;以及 *tat* 和 *rev* 基因,二者都在病毒中心和 3′端,以二分编码外显子(bipartite coding exons)出现。*tat* 基因编码的 14 kD 蛋白,是 HIV-1 复制所必需的,并在转录和转录后水平上调 HIV-1 表达。*tat* 介导 HIV-1 上调的靶序列是 LTR 的反式作用效应区

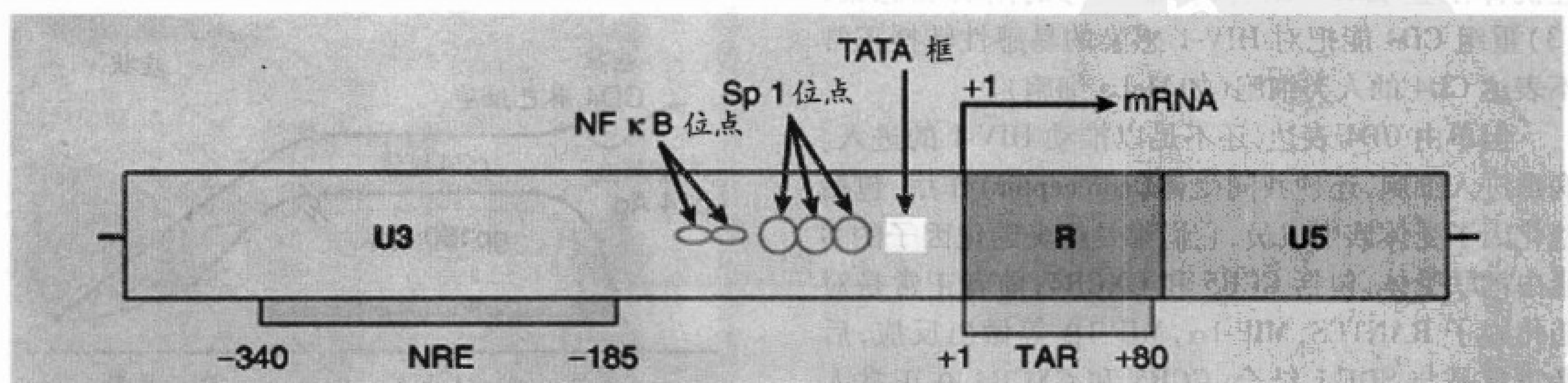


图 411-5 HIV-1 长末端重复系统(LTR)中调节区。LTR 缺失突变体研究至少已鉴定到用于基因表达的 5 个区,即 TATA 框和启动子,RNA 聚合酶结合与转录在此启动(+1);位于核苷酸 -340 与 -185 之间的负调节元件(NRE),此处缺失,可使病毒 LTR 引导的基因表达水平增高;增强子元件(NRkB 和 Sp-1)位于核苷酸 -137 与 -17 之间;位于核苷酸 +1 与 +80 之间的反式作用效应区(TAR),据信是调节因子结合区,用于 *tat* 介导的转录活化。

(TAR),它与细胞因子相互作用,结合和激活 TAR(图411-5)。*rev* 基因是 HIV-1 复制绝对需要的,它使未经剪接的病毒 mRNA 从核转移到胞质。如无 *rev* 基因,gag 和 env mRNA 转录物将被多次剪接,不能产生 gag 和 env 蛋白。*vif* 基因编码的一种 23 kD 蛋白产物,是产生具有完全感染性的病毒体所必需的。*vpr* 基因编码的 15 kD 蛋白,涉及病毒整合前复合体向核转移(图 411-3),阻止细胞周期中 G_2 期细胞活化和分裂。后面这种作用据信能使 HIV-1 的产生增多。*vpu* 基因编码的 16 kD 蛋白,与病毒组装和释出有关。*nef* 基因编码的 27 kD 蛋白,可使受到病毒感染的细胞 CD4 表达减低,在活体内,正是通过这一和其他途径,使病毒的发病机制得到加强。

总之,HIV-1 除了编码其他有复制能力反转录病毒一般都有的结构蛋白和酶蛋白如 gag,pol,env 等外,还能编码不少于 6 种调节或辅助性蛋白(vif,vpr,vpu,tat,rev,nef 等),都是病毒生命周期和发病机制中至关重要的。

细胞趋性

AIDS 的标志是 $CD4^+$ 辅助性-诱导性 T 淋巴细胞的选择性匮乏。发生这种缺陷,据信是主要由于 HIV-1 对该细胞群的选择性趋性(tropism),而它是由于病毒 gp120 包膜蛋白对 CD4 分子的高度亲和性($k_m = 4 \times 10^{-9}M$)。正常情况下,CD4 是充当与Ⅱ型组织相容性主复合物(MHC Ⅱ)相互反应的配体,而在 HIV-1 感染时,则是为 HIV-1 导向(targeting)用的。这已通过以下研究,得到肯定性证明:(1)病毒感染期间 gp120 与 CD4 的直接络合;(2)抗 CD4 单克隆抗体阻止 gp120 结合,抑制病毒的附着和感染;(3)重组 CD4 能把对 HIV-1 感染的易感性转授正常不表达 CD4 的人类细胞(如 HeLa 细胞)。

但单由 CD4 表达,还不足以推动 HIV-1 的进入。病毒进入细胞,还须共同受体(coreceptor)作用,包括趋化因子受体族中成员,它们都是促炎趋化因子的 G 蛋白耦联受体,包括 CCR5 和 CXCR4,前者正常是对趋化因子 RANTES,MIP-1α,MIP-1β 等做出反应,后者正常是与 SDF-1 结合,CCR5 和 CXCR4 在正常人类细胞上有不同表达,充当 HIV-1 感染靶,与 HIV-1 的细胞与组织趋性以及病毒传播和发病机制等都有重要联系。

除了辅助性和诱导性 T 淋巴细胞外,现知还有多种细胞也能在其表面表达 CD4,能使 HIV-1 复制。这些细胞是:血中单核细胞,组织中巨噬细胞,皮肤 Langerhan 细胞,以及中枢神经系统(CNS)中的小胶质和多核巨细胞。它们在细胞表面表达的 CD4 量一般较小,但却都能表达 1 种以上共同受体分子。这样的细胞感染,据信在 AIDS 发病机制中有着重要作用。其他细胞型包括神经元,神经胶质细胞,胃肠上皮细胞,肾上皮细胞等,都能支持 HIV-1 感染,但在活体内病毒发生机制上有何病理生理意义,现仍未详。

病毒发病机制

反转录病毒病的典型特征是限制性病毒基因表达,以及宿主虽有相当免疫反应而病毒仍能潜伏和持续终生等。高效抗反转录病毒疗法(HAART)推出前 HIV-1 感染者的队伍研究表明:约 26% ~36% 感染者在感染后 7 年内发生 AIDS,还有 40% 发生的免疫障碍病征较少。这样漫长的临床过程,提示 HIV-1 在人体内的表达比起 HIV-1 在体外对淋巴细胞的感染(特征是爆炸性裂解性病毒感染)来说,是有一定程度下调的。

图 411-6 是人类 HIV-1 感染自然病史中临床症状、免疫功能和病毒复制等情况。HIV-1 感染初期常以急性病毒综合征出现,临床症候变化多端,通常表现为发热,淋巴结病,咽炎,皮疹等。急性 HIV-1 感染时可能见到的其他症候还有肌痛和关节痛,白细胞和血小板减少,恶心,腹泻,头痛,脑病等。感染初期症状是与血浆 HIV-1 高水平病毒血症相关的,高峰可达 10^8 病毒体/mL。病毒血症还与循环 HIV-1 p24 抗原

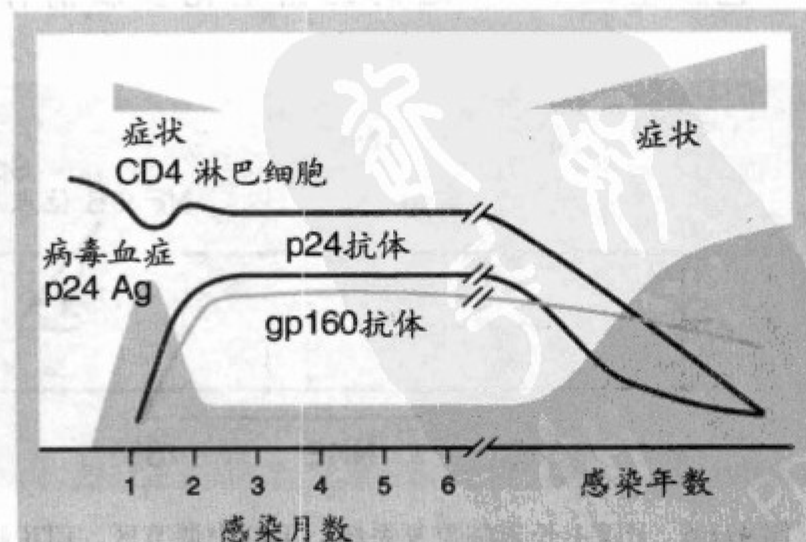


图 411-6 HIV-1 感染自然历程模型。病毒血症表示血浆中与细胞分离的病毒,p24 Ag 表示血浆中循环的病毒 p24 抗原;p24 和 gp160 抗体相当于病毒核心和包膜蛋白抗体。

水平增高偕在,这些抗原与病毒体相关的只是其中一部分,其他是单独在循环中运行的,或与免疫球蛋白络合。在确定时点对受染者所作研究还发现有一段长短不一的"窗口期"("window" period),在此期间病人 HIV-1 抗体阴性而病毒阳性,常有高度传染性。这个抗体阴性而病毒阳性期从接触(感染)开始一般持续2~6周,但也有少数病例感染后长达6月才被检出血清抗体阳转。在此期间,患者有也可能没有足以引起医生注意的急性感染症状。血浆病毒 RNA 都是急性感染时最先出现的提示 HIV-1 感染的指征。血浆病毒 RNA 试验阳性,继以血浆病毒 p24 抗原,ELISA 法检查 HIV-1 抗体,以后免疫印迹分析等,证明近期曾与 HIV-1 接触并被感染。

虽然宿主防御机制和炎症前期急性感染状态的消失,可使 HIV-1 复制在一定程度上下调,但病毒复制并未受到抑制。即使在感染的临床静止期,病毒复制也有相当规模,使得 $CD4^+$ 细胞不断受到破坏。这就是为什么要研究感染极早期开始抗病毒治疗的意义和得失的由来。

HIV-1 感染的临床实际病程和 HAART 已被证明的疗效和毒性,已在病毒发病机制上使人感到一些问题,如造成体内 $CD4^+$ 细胞缺失的机制是什么?病毒和宿主是通过什么相互作用的机制,造成 HIV-1 感染的慢性经过,对此应作何处置?血浆病毒负荷调定点,$CD4^+$ 淋巴细胞计数,免疫活力,免疫功能不可逆性下降,以及临床转归等,相互有何关系?

HIV-1 在体内产生的细胞病理作用,究竟出于什么样的生物学机制,HIV-1 前病毒 DNA 对人类细胞转染,已在细胞培养实验中,证明包含病毒传染和细胞病理作用所需的一切必要信息。HIV-1 蛋白在活化淋巴细胞中的表达,使得细胞周期在 G_2 期停顿,并使细胞约在2日内死亡。单由 HIV-1,就能在体内和体外对 $CD4^+$ 淋巴细胞直接产生细胞病理作用,已无疑问。只是 HIV-1 包膜在淋巴细胞表达,就足以诱导细胞与正常未受感染的 $CD4^+$ 旁观细胞(bystander cells)融合,提示由 gp120 与 CD4 相互作用推动的合胞体形成,也能在体内造成细胞丧失。当然可能还有其他机制造成 $CD4^+$ 细胞的缺失。无细胞 HIV-1 gp120 包膜蛋白吸附在 $CD4^+$ 细胞上,可能起抗原作用,产生由细胞介导的抗体依赖性胞毒作用,再经抗原呈递细胞作用,就能成为 T 细胞直接胞毒作用的靶物。这些机制在体内造成 $CD4^+$ 细胞缺失的重要性如何,仍待明确。同样,CNS 中感染 HIV-1 的细胞主要是单核-巨噬细胞系,细胞和器官功能失常,可能还涉及其他机制,如受染细胞产生胞毒因子,干扰亲神经因子(neurotropic factors),导致能由临床识别的 AIDS 痴呆综合征。

虽然 $CD4^+$ 细胞破坏和免疫功能失常的具体机制仍未肯定,但在无有效抗反转录病毒治疗的情况下,HIV-1 复制规模及其与疾病转归的关系则已澄清。根据 HAART 启用后血浆病毒衰减曲线的动态分析,现已获悉 HIV-1 在血浆中的存活时间不到6小时,活化产病毒 $CD4^+$ 淋巴细胞的寿命不到1.2日,而每天产生和向循环释放的 HIV-1 病毒体则多达100亿。增生性感染的巨噬细胞也产生 HIV-1,寿命还较长(以周计),但也难免病毒或免疫性清除的命运。测定病人血浆病毒负荷,就能直接反映这种超常程度和不断重复的病毒产生,受染细胞周转,新感染发生等情况,而由 AIDS 诊断或 AIDS 死亡时间反映的临床转归与血浆病毒稳态负荷关系显著,也就不足为奇了。虽然新发病毒感染和产生的99.9%以上病毒,几乎都能被 HAART 所清除,但是残留下来的潜含感染的 $CD4^+$ 记忆 T 淋巴细胞群(它们的寿命长以年计)却是治疗成功的重大障碍。

鉴于 HAART 在病毒抑制上的好处,还须与其毒性结合考虑,因此感染发生后,可使 HIV-1 复制部分下调的宿主因素,分外引起人们的关注。根据病人血清的 ELISA、免疫印迹和放射免疫沉淀法(radioimmunoprecipitation assays)等检查以及对靶细胞(显示病毒抗原)的胞毒作用,都已证明能对 HIV-1 产生强烈的体液和细胞免疫。像中和抗体,依托于抗体的细胞介导性胞毒作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity),依托于抗体的补体介导性胞毒作用,MHC 限制性(有)病毒特异性(和由)胞毒性 T 淋巴细胞介导的胞毒作用(MHC-restricted virus-specific cytotoxic T-lymphocyte-mediated cytotoxicity),以及自然杀伤(NK)细胞介导的胞毒作用等,体外试验对 HIV-1 都有作用,可能在病毒复制的下调中,扮演重要角色。胞毒性 T 细胞在控制病毒上有明显作用,最有说服力的证据是从人类和灵长类研究得到的,前者是检测到病毒逃逸突变体,后者是发现以单克隆抗体清除 $CD8^+$ 细胞后,血浆病毒负荷即见剧增。现在正就如何使感染者保持免疫活力和通过疫苗接种预防感染等方面,进行深入研究。

遗传变异性(genetic variability)是 HIV-1 的标志。HIV-1 基因组变异性就是一般反转录病毒的共同特征,因为病毒 RNA 反录为前病毒 DNA 和前病毒 DNA 转录为基因组病毒 RNA,无需细胞校正(cellular

proofreading)机制。病毒反转录酶对核苷酸掺人失误率(mi sincorporation rarte)约 10^{-4} 核苷酸每复制周期。由于 HIV-1 基因组长度是 10^4 核苷酸,而误掺率高到这样水平,说明几乎没有两个病毒是完全相同的,也就是说,分离到的 HIV-1 只能称为"准种"(quasi-species),即由高度相关但又不尽相同的病毒基因组构成的群体。这些情况已由未经培育的人类病毒感染组织经聚合酶链反应扩增的直接核苷酸序列分析所证实。群体层面上,HIV-1 变异性可由病毒株间系统发生关系发现。全球 HIV-1 共有 M,N,O 3 个不同组群。M 组见于全球,世界各地感染,95% 皆出于此。N 组和 O 组主要限于西中非。据信 HIV-1 M,N,O 组是在 20 世纪初的某时,分别进入人体的。M 组病毒又可根据种系发育(phylogeny)再分为 A ~ K 等亚型。虽然根据这些种系发育上的差别,可以在群体层面追踪分子流行病学情况,但却没有什么证据表明不同的病毒组群和亚型,在临床意义上有何不同。它们都对人类有致病性。但这也不是说,HIV-1 的遗传变异性就没有重要临床意义了。恰恰相反,有证据表明:HIV-1 基因组突变,可使病毒对反录酶、蛋白酶和进入抑制剂等产生抗性,从而影响它们的疗效。病毒的抗原性也能发生改变。研究证明:HIV-1 常因病毒突变而逃过免疫系统的细胞和体液免疫机制。遗传变异性经过一定时间,还可使病毒发生生物学改变,而使细胞趋性不同的病毒株积累增多。病毒株发展为利用 CXCR4 共同受体的病毒为主,体外试验为合胞体诱导表型时,提示临床预后不良。

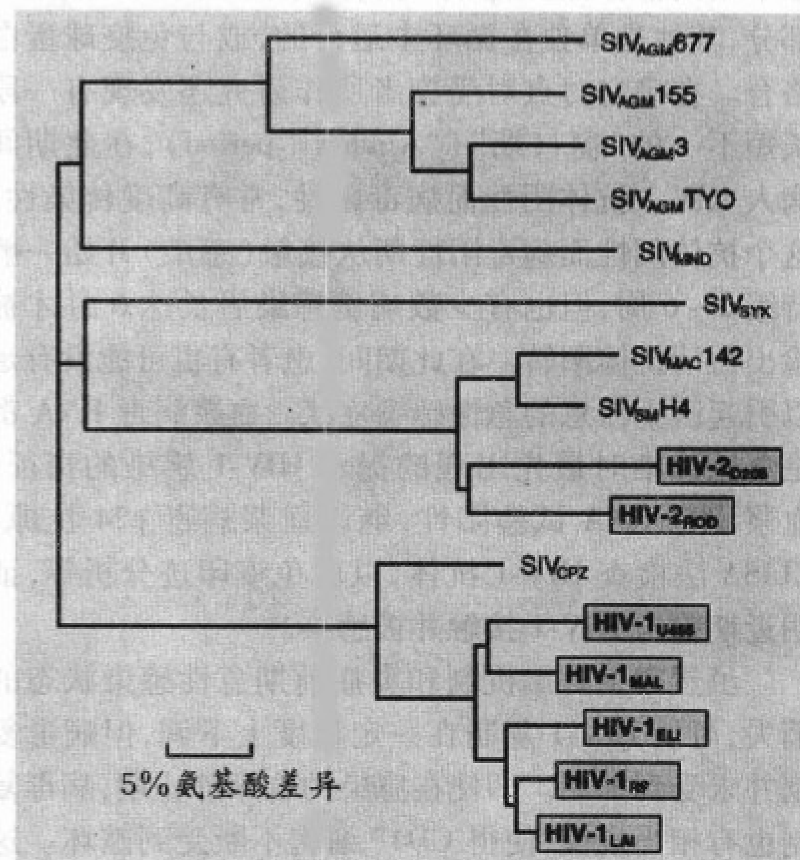


图 411-7 灵长类慢病毒间由 *pol* 蛋白序列显示的种系发育关系。分别由非洲绿猴(AGM),狒狒(MND),赛猴(SYK),猕猴(MAC),乌黑白眉猴(SM)和黑猩猩(CPZ)分离到的猿猴免疫缺陷病毒(SIV),与 HIV-1 和 HIV-2(黑框中)代表的对比。横线长度为标尺,表示不同病毒株间 *pol* 蛋白序列差异的百分数。图示在种系发生方面,有 5 个大致相当的主要病毒系,即 SIV$_{AGM}$;SIV$_{MND}$;SIV$_{SYK}$;SIV$_{MAC}$/SIV$_{SM}$/HIV-2;SIV$_{CPZ}$/HIV-1。HIV-1 和 HIV-2 似为较大病毒系中成员,包括来自猿猴和来自人类的病毒。这样的关系正是种际交叉传输的证明。(仿 Hahn BH. Viral genes and their products. In Broder S, Merigan TC, Bolognesi D 〈eds〉. Textbook of AIDS Medicine. Baltimore: Willians & Wilkins, 1994, p 21.)

2 型人类免疫缺陷病毒(HIV-2)

发现 HIV-1 是美国、欧洲和亚洲流行的 AIDS 病原后,又从西非发现具有 AIDS 类似症状的病人,对由美国灵长类动物中心捕获的猕猴(macaques)分离到的猿猴免疫缺陷病毒(SIV$_{MAC}$)发生的血清反应,比 HIV-1 更为强烈。对 SIV$_{MAC}$的血清反应,使人想到这种可能,即某些非洲人和猿群可能感染到与 HIV-1 相关但仍有差别的免疫缺陷病毒。在非洲灵长类动物中进行的有关这类病毒的广泛调查,已从非洲绿猴(African green monkeys),狒狒(mandrills),乌黑白眉猴(sooty mangabeys),黑猩猩(chimpanzees)等鉴定到不同 SIV,即 SIV$_{AGM}$,SIV$_{MND}$,SIV$_{SM}$,SIV$_{CPZ}$(图 411-7)。在非洲,至少已发现 31 种天然感染的灵长类动物,带有 HIV 样病毒。

从西非有 AIDS 样症状的病人和有 AIDS 风险的健康者中,鉴定到一种与 SIV$_{SM}$关系密切的病毒。经过分离、分子克隆和序列分析,证明是人类免疫缺陷病毒的另一主类,即 HIV-2。最初分布只限于西非,但是现在从欧洲、美国、南美和印度病人中,都已鉴定到 HIV-2。从核苷酸总体序列来说,HIV-2 和 HIV-1 的同源性约 40% ~50%,但在基因组结构上,二者有两处重大不同:HIV-2 没有 HIV-1 的 *vpu* 基因,但 HIV-2 中央区另有一 *vpx* 基因,是 HIV-1 没有的。有趣的是,*vpx* 涉及 HIV-1 整合前复合体的核转运,而 *vpu* 则与 G_2 细胞周期停顿有关。HIV-1 与 HIV-2 的抗原性也不同,交叉反应以结构蛋白最强,而以包膜蛋白最弱。获准用于检测 HIV-1 感染的 ELISA 试

验,也可用于 HIV-2 抗原测试。

像 HIV-1 一样,HIV-2 选择性感染 CD4⁺ 细胞。HIV-2 虽能引起严重免疫缺陷和 AIDS 综合征,且与 HIV-1 引起的情况无异,但有证据提示 HIV-2 毒力似稍逊于 HIV-1,临床病程也更长。

发现人类免疫缺陷病毒的两种不同类型,在非洲灵长类中也有关系密切的对应病原体(即黑猩猩中的 SIV_{CPZ} 和乌黑白眉猴的 SIV_{SM}),又由流行病学调查发现所有人类和 SIV 都来自非洲,提示 HIV-1 和 HIV-2 是种际交叉(人兽共患性)的结果。这个结论还从分子流行病学研究得到进一步证明,即 HIV-1 肯定来自西中非黑猩猩的一个亚种(学名 *Pan troglodytes troglodytes*),而 HIV-2 则来自西非的乌黑白眉猴(学名 *ercocebus atys*)。

推荐阅读

Bailes E, Chaudburi RR, Santiago ML, et al. The evolution of primate lentiviruses and the origins of AIDS. In Leitner T (ed). The Molecular Epidemiology of Human Viruses. Boston: Kluwer Academic Publishers, 2002, p 65.

专著:《人类病毒分子流行病学》中,有关人类和灵长类动物慢病毒演化的综述。

Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-Ⅲ) from patients with AIDS and at risk for AIDS. Science, 1984, 224: 500 - 503.

本文最先肯定 HIV-1 是 AIDS 的病原。

Gao F, Bailer E, Robertson DL, et al. Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodyter troglodyter*. Nature, 1999, 397: 436 - 441.

本文报道 HIV-1 源出黑猩猩。

Perelson AS, Essunger P, Cao Y, et al. Decay characteristics of HIV-1 infected compartments during combination therapy. Nature, 1997, 387: 188 - 191.

有关 HIV-1 在人体产生和受体细胞更新的动态分析研究。

Persaud D, Zhou Y, Siliciano JM, Siliciano RF. Latency in human immunodeficiency virus type 1 infection: No easy answers. J Virol, 2003, 77: 1657 - 1665.

讨论 HIV-1 潜伏性及其对治疗的含义。

Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, et al. Viral dymamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. Nature, 1995, 373: 117 - 122.

本文是 HIV-1 感染时有关病毒和细胞动力学的最早报告。

(**王贵才** 译;宁敏磊,方嘉庆 校)

第 412 章

HIV 感染和 AIDS 流行病学

Thomas C. Quinn

历史

获得性免疫缺陷综合征（AIDS）在美国首先发现20 年后，此病已流行于世界各地。最初本病主要是在同性恋男子中报道的，但很快即在其他很多涉危群体中发现，而且有证据表明是由一种传染性物质引起的，通过性行为传播，更易由输血和注射毒品时传染，还有围生期的母婴传播。上世纪 80 年代的早期研究证明 AIDS 病原是人类免疫缺陷病毒（HIV），有两个类型，即 HIV-1 和 HIV-2（图 412-1）。自推出 HIV 抗体诊断法后，就能在世界各地追踪和监视 HIV 蔓延的不断扩大，确定传播方式和概率，研究 HIV 的天然历史。HIV 发现 20 年来，HIV 已在世界各地迅速传播，造成大规模流行，成为世界性主要致死原因。努力预防和抗反转录病毒药物治疗，已使一些国家中的蔓延得到缓和，死亡率减低，但在发展中国家，AIDS 流行造成的社会、人口、文化和经济影响极大，收效慢而有限，流行不断扩大的态势尚未得到遏制。

全球统计

从 1981 年开始流行以来，到 2002 年 12 月，已有 6700 万人感染 HIV（表 412-1）。其中已死于 AIDS 的人在 2500 万以上，在世界各地都是死亡的主要病因。据联合国 HIV/AIDS 项目联合组（UNAIDS）估计，现有感染 HIV 的人约 4200 万，是人类 HIV 感染的渊源（图 412-2）。单是 2002 年，就有 500 万人被新感染，其中半数都是 15～24 岁的青少年。约 95% 新感染发生在发展中国家，50% 发生在妇女，主要传播方式是异性传播，但在男－男性行为者（与男子发生性行为的男子，MSM）中的高传播率仍在持续。静脉注射毒品（静脉注射毒品）也还是第 2 种主要传播方式，亚洲、东欧和其他发达国家中 HIV 迅速蔓延，皆出于此。围生期传播仍在发展中国家发生，这些地区很难或不能通过抗反转录病毒药物来防止母婴传播。2002 年，约 80 万儿童新被感染，约 1400 万儿童由于父母过早死于 AIDS 而成为孤儿。这一年，死于 AIDS 的人数是 310 万，包括 61 万儿童。

根据以上流行病学资料，预计今后 8 年内，在 126 个中低收入国家里，还将有 450 万人感染 HIV，并将出现最集中或最广泛的流行，除非我们能使全球防治工作得到极大扩充和提高。这些新感染估计 40% 以上将发生在亚洲和太平洋地区，当然几乎所有非洲大陆国家也将继续经受 AIDS 的苦难。今后 10 年内，很多国家如不进行治疗和护理，千百万人还将加入业已死亡的 2500 万以上庞大队列中。

HIV 和 AIDS 对人口、社会和经济的影响

AIDS 是非洲撒哈拉以南地区的主要死因，也是全世界第 4 大杀手。现在撒哈拉以南非洲人的平均预期寿命是 47 岁，如无 AIDS，本来可达 62 岁。博茨瓦纳人出生时的预期寿命（life expectancy）已降到该国 1950 年代以来的最低点。即使在海地，预期寿命也比如无 AIDS 时减少约 6 年。亚洲的柬埔寨，预期寿命减低已历 4 年。现在 HIV 流行水平则提示有生之年感染 AIDS 的概率还要大。在莱索托，估计一位 15 岁的人到 50 岁生日时约有 75% 概率感染 HIV。

有一份报道指出，今后 20 年中，预计 51 个国家的预期寿命将因 AIDS 而减低。现在撒哈拉以南 7 个国家的预期寿命已不到40岁。今后7年中，这样的

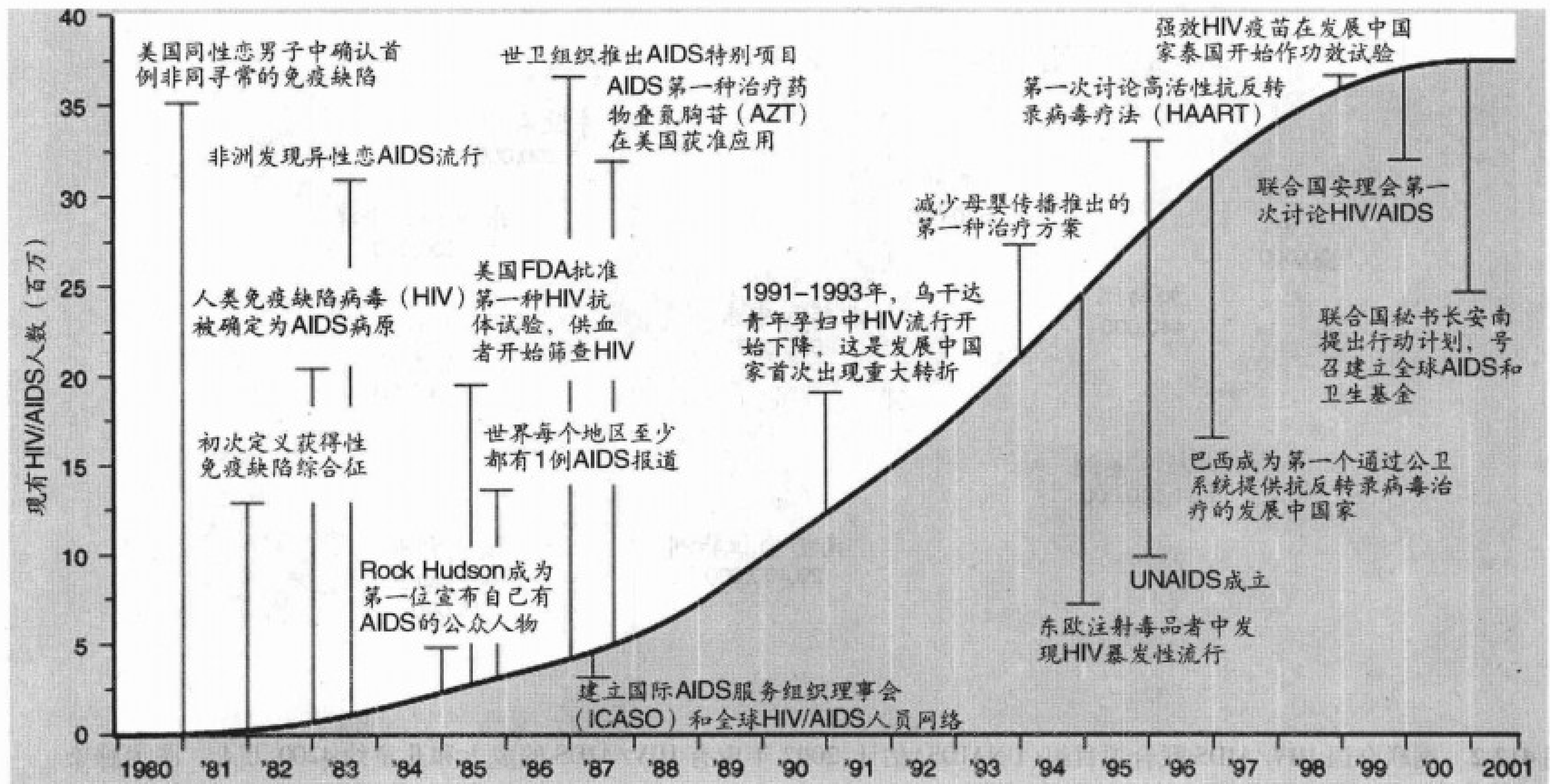


图 412-1　由世界各地流行增加、感染人数增多显示的 HIV 感染和 AIDS 的时线历史记录。

国家还要增加 11 个。预期寿命的减低，很快将达到 19 世纪以来从未有过的新低度。津巴布韦和南非的婴儿死亡率已高于 1990 年。到 2010 年，5 个非洲国家的死亡人数将超过出生人数，人口规模将随之而缩减。今后 8 年中，博茨瓦纳和莫桑比克的人口预期寿命将减至仅 27 岁，斯威士兰人口预期寿命估计是 33 岁。津巴布韦、赞比亚和纳米比亚人口预期寿命将是 34 岁。反之，如无 AIDS，到 2010 年非洲的人口总体预期寿命本来应是 70 岁。

地区性流行情况

非洲撒哈拉以南地区的 HIV 和 AIDS

非洲撒哈拉以南是全球 HIV/AIDS 流行的核心地区。90年代末和2000年初的研究，支持HIV源

表 412-1

2002 年底各地 HIV 和 AIDS 统计和特征

地区	现有 HIV/AIDS 成人和儿童	新感染 AIDS 的成人和儿童	成人流行率*	现有 HIV/AIDS 成人的主要传播方式
撒哈拉以南非洲	29 400 000	3 500 000	8.8%	异性
北非和中东	550 000	83 000	0.3%	异性，IDU
南亚和东南亚	6 000 000	700 000	0.6%	异性，IDU
东亚和太平洋地区	1 200 000	270 000	0.1%	IDU，异性，MSM
拉丁美洲	1 500 000	150 000	0.6%	MSM，IDU，异性
加勒比地区	440 000	60 000	2.4%	异性，MSM
东欧和中欧	1 200 000	250 000	0.6%	IDU
西欧	570 000	30 000	0.3%	MSM，IDU
北美	980 000	45 000	0.6%	MSM，IDU，异性
澳大利亚和新西兰	15 000	500	0.1%	MSM
总计	42 000 000	5 000 000	1.2%	

* 2002 年现有 HIV 感染或 AIDS 的成人(15～49 岁)百分数(按 2002 年人口计算)。
IDU = 由毒品注射传播；MSM = 男－男性传播。

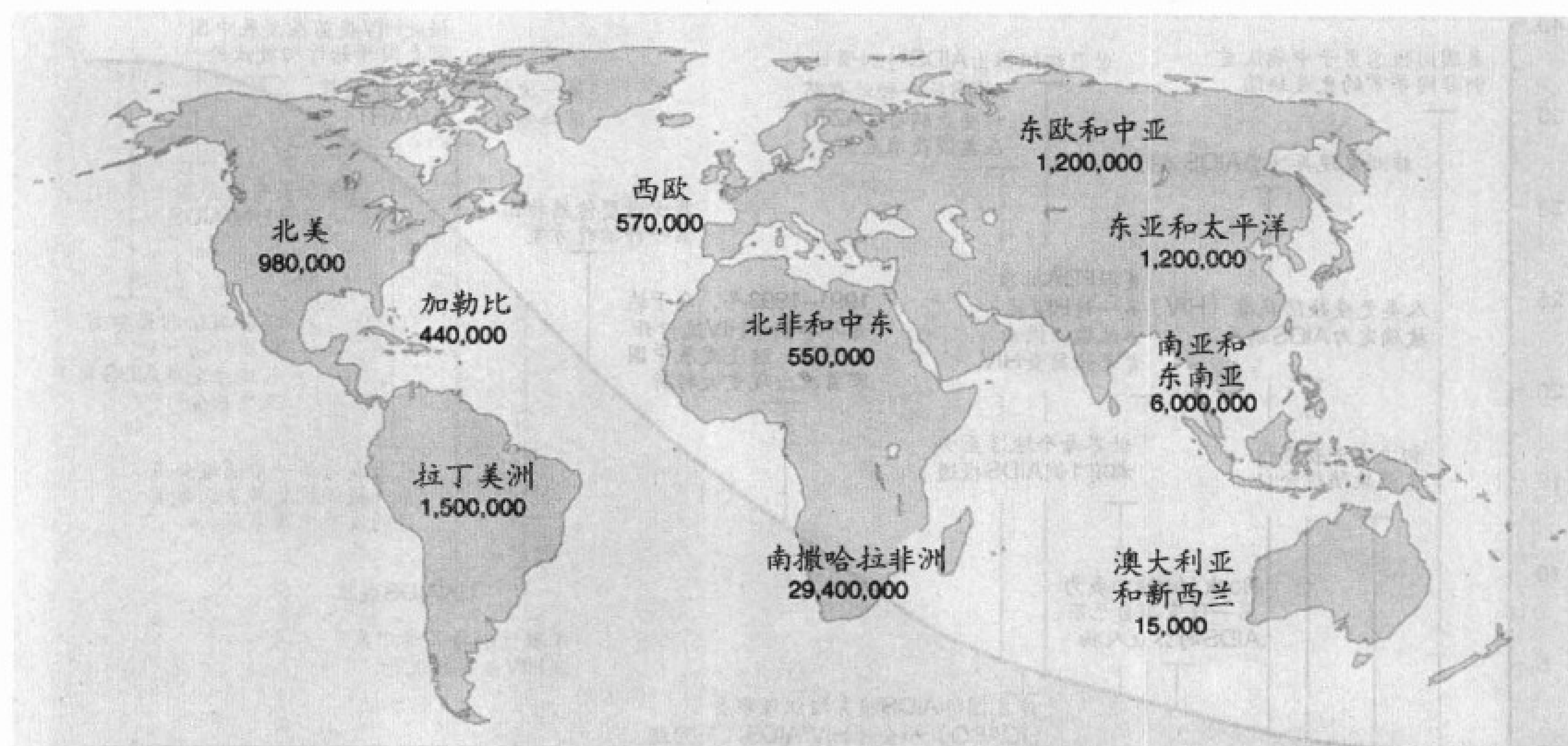


图 412-2 据联合国 HIV/AIDS 联合项目组(UNAIDS)估计,2002 年现有 HIV/AIDS 的成人和儿童约 4200 万人。图为感染人数的地区分布(UNAIDS 资料)。

出非洲的理论,估计人类是 20 世纪中期从黑猩猩(chimpanzees)和乌黑白眉猴(sooty mangabys)①感染到一种相关而类似的反转录病毒。多年来,感染一直限于非洲遥远的农村地区,但随着城市化的推进,感染者迁入大城市,传播大为扩增,较短时间内,就有成千上万的人受到感染。

撒哈拉以南的非洲地区,HIV 传播大多是通过性交,较小部分是由于非安全输血和非安全注射。虽然性行为是影响 HIV 在非洲传播的最重要因素,但性行为也因文化背景、年龄段、社会经济地位和性别等而有很大差别。包括生物学和行为学在内的很多因素相互作用,决定 HIV 的蔓延。据一项对非洲 4 个城市科托努(Cotonou;贝宁)、基苏木(Kisumu;肯尼亚)、恩多拉(Ndola;赞比亚)和雅温德(Yaounde;喀麦隆)的研究报道指出:在这 4 个城市中,HIV 流行率最高的最常见行为与生物学因素是:妇女第一次性交时年龄轻,初次结婚年龄轻,配偶年龄差异大,有 2 型单纯疱疹病毒感染和毛滴虫病,男子未做包皮环切。有足够证据证明(其他)性传播疾病(STD)能增加 HIV 的性传播风险,人体 HIV 病毒负荷水平能使传染概率增加,而男子环切(circumcision)则可使传播风险减低。虽然由于各因素相互作用情况复杂,很难对地区流行的可能增长做出估计,但是过去 20 年来的情况已证明:HIV 可以在血清流行水平极低的情况下迅速而广泛传播。

非洲是世界 AIDS 的重灾区。估计撒哈拉以南非洲已被 HIV 感染的人数约近 3000 万。2002 年非洲死亡 240 万人,新感染人数 350 万。现在已有 1000 万 25 岁以下和 300 万 15 岁以下儿童感染 HIV。与发达国家不同,那里所有感染者中,约 30% 接受抗反转录病毒治疗,而非洲 2940 万感染者中,接受抗反转录病毒治疗的,2002 年估计只有 30 000 人(0.1%)(图 412-3)。全世界因 AIDS 而成孤儿的 1400 万儿童中,1100 万生活在撒哈拉以南非洲。

非洲的 HIV 感染者约 50% ~65% 在东非和中非,这里的人口只占撒哈拉以南非洲人口的 15%。但是研究证明:流行仍在发展,特别是西非和南非。非洲 12 个国家里,15 ~49 岁人口中,受染者至少已有 10%。7 个国家(都在非洲南部)的流行率已 > 20%。撒哈拉以南非洲的现有 HIV 感染者,大多都是妇女(58%),她们主要是由异性传播获得的。随着妇女流行率的增高,非洲大陆孕妇中 HIV 流行率似也在增长。

虽然非洲人口都已涉危,但有些群体在流行中受累风险特别突出。像 15 ~40 岁男子和妇女,有 STD 的人,某些职业门类如长途货运司机,军人,色情行业妇女等,都是感染流行率最高的。东非和中非女子性

①非洲赤道地区的一种长尾猴,白鬓白眉,脸黑,极易驯养。
——译者

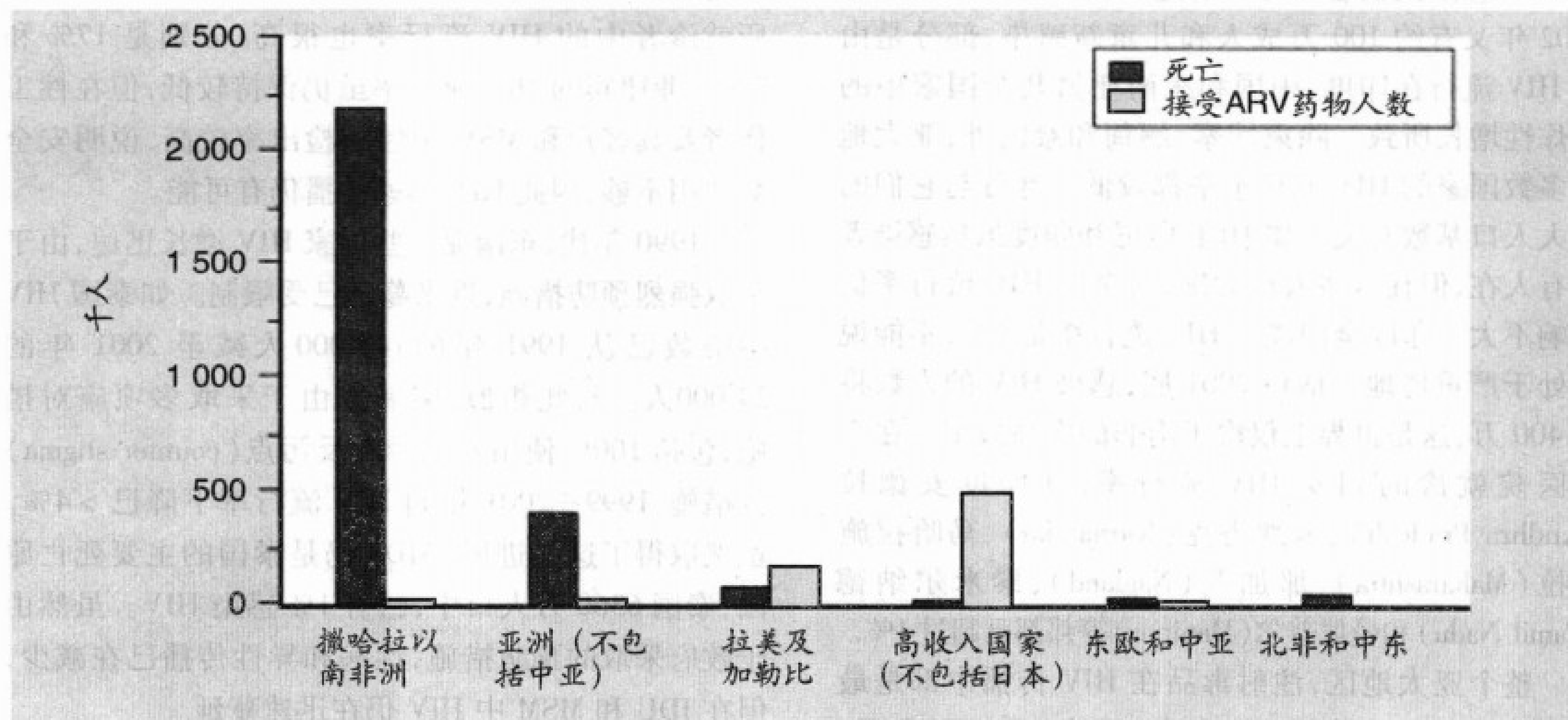


图412-3 2002年各地区HIV/AIDS相关死亡和接受抗反转录病毒药物治疗人数。注意撒哈拉以南大量死亡而获得抗反转录病毒药物治疗的人数甚少。ARV = 抗反转录病毒。(资料来源:UNAIDS)

工作者中HIV流行率已达80% ~90%。尼日利亚现有人口11 700万,约占撒哈拉以南非洲人口的20%,HIV已在女子性工作者及其顾客中迅速蔓延,现已波及一般人口,在某些城市中,成人受染已达10%以上,估计年发生率是3%。

世界上孕妇HIV流行率最高的是博茨瓦纳(45%)。周邻国家中,孕妇HIV流行率也在不断增高。如津巴布韦已从1997年的29%增加至2000年的35%;纳米比亚也从1998年的26%增至2000年的30%。在某些年龄段中,流行率还要高。如博茨瓦纳到城区产前诊所就诊的25 ~29岁妇女中,55.6%都已感染HIV。斯威士兰的相应流行率是33.9%,津巴布韦是40.1%。20世纪90年代,南非共和国的HIV流行率也迅速攀升至25%。西非HIV流行率也在增加。塞内加尔和马里的成人HIV流行率虽相对为低(<2%),但也因周邻国家的不祥增长而蒙上阴影。西非和中非8个国家的HIV流行率估计>5%,其中喀麦隆为11.8%,中非共和国为12.9%,科特迪瓦是9.7%。撒哈拉以南非洲人口最多的国家尼日利亚,一般人口中流行率已从1993年的1.9%,增至2002年的6%。估计尼日利亚人中有HIV感染和AIDS的已在300万以上。这些统计数字告诉我们:已经没有一个国家和地区可以免于HIV和AIDS的流行。

过去10年中,AIDS已成为非洲大陆的主要死亡原因,丧失了无数鲜活的生命。由HIV引起的过多死亡,以25 ~34岁最多,而这个年龄组本来应是死亡率很低的。该年龄段约90%死亡都已超过基础死亡率,原因就是HIV。由于AIDS死亡集中在儿童和青年,因此影响巨大,几个国家的预期寿命,以此而减低20岁以上。人口规划方面,估计人口增长将比预期下降更快,2005年非洲人口规模将比无AIDS时要小。HIV和AIDS也使本已负荷过重的医疗保健系统和经济资源有限的家庭承受更多的压力。因AIDS而成孤儿的儿童,对他们的关怀和支持,也应引起更多的关注。

与非洲几个地区流行不断攀升的情况相反,预防方面的努力已在一些国家得到很大收益。埃塞俄比亚、乌干达、塞内加尔、赞比亚和科特迪瓦的防治工作证明:经过一定时期的努力,HIV发生率是可以稳定,有时甚至可能减低的。如亚的斯亚贝巴青年妇女中的HIV流行率,在1995—2001年间已减低1/3以上。乌干达的HIV流行率过去8年中已减低50%以上。1998—2001年间,南非20岁以下青少年中的HIV流行率也已减低25%。虽然在很多国家里,流行率仍居高不下,但这些正面发展也使针对青年人的积极防治的价值得到充分证明。

亚太地区的HIV和AIDS

亚洲和太平洋地区是撒哈拉以南非洲之后,世界

上 HIV 感染人数居第二位的地区，估计约 720 万人。2002 年又有约 100 万成人和儿童新感染，部分是由于 HIV 流行在印度、中国和东南亚另几个国家中的爆炸性增长所致。除柬埔寨、缅甸和泰国外，亚太地区多数国家的 HIV 流行水平都较低。部分与它们的庞大人口基数有关。如中国、印尼和印度虽然感染者大有人在，但在这些人口大国，对全国 HIV 流行率仍影响不大。印度全国成人 HIV 流行率是 1%，不能说已处于严重境地。估计 2001 底，感染 HIV 的人数将达 400 万，这是世界上仅次于南非的次高数字。在产前医院就诊的妇女 HIV 流行率，在印度安德拉(Andhra Pradesh)、卡纳塔克(Karnataka)、马哈拉施特拉(Maharashtra)、那加兰(Nagland)、泰米尔纳德(Tamil Nadu)和曼尼普尔(Manipur)等邦都已超过 1%。

整个亚太地区，注射毒品在 HIV 传播中都是最重要途径之一。马来西亚、缅甸、尼泊尔、泰国、印尼、孟加拉和印度的曼尼普尔(Manipur)以及中国华南地区，静脉注射毒品者(IUD)中感染 HIV 的已 >50%。针头共用率之高，已在孟加拉和越南吸毒者中得到证实。人口占世界 1/5 的中国，近 3 年来也已见证 HIV 流行的急剧增长，2001 年报告的 HIV 增加 67%。估计全国现有 HIV 感染者约达百万。至少有 7 个省，IDU 中 HIV 流行特别严重。新疆伊犁和云南瑞丽地区，IDU 中流行率已达 70% 以上。中国还有 9 省由于针头共用率极高，HIV 流行也已达到类似境地。中国的流行悲剧还不仅此，中部地区河南省的报告证明：成千上万农民卖血时，由于采血中心未按安全供血基本规范行事而被感染。估计约有15 万人是这样受染的。异性传播 HIV 流行的新迹象，至少已在广东、广西和云南三省出现，这些省份被收容的性工作者(sentinel sex workers)中，2000 年 HIV 流行率是 11% ~15%。中国 HIV 迅速增长，还与另外几种因素有关：1997—2002 年中，中国性病增长 4 倍，提示无防护性交和非单一配偶的情况正在增多。大规模人口流动，大约有 1 亿中国人暂时或永久性离乡外出；社会经济发展的不均，也使 HIV 蔓延的机会增多。

印尼是世界第 4 人口大国，也是 AIDS 流行可能迅速出现的另一实例。在经过 10 年以上 HIV 流行微不足道的时期以后，在一些地区的 IDU、性工作者和供血者中，感染率迅速增加。雅加达某戒毒治疗中心的 HIV 流行率，已从 2000 年的 15.4%，增至 2002 年的 40% 以上。巴布亚新几内亚报告的 HIV 感染率，也是太平洋岛国和地区最高的。该国首都莫尔兹比港(Port Moresby)1999 年妇女性工作者和性病诊所就诊者中的 HIV 流行率也很高，分别是 17% 和 7%。菲律宾的 HIV 流行率虽仍保持较低，但在性工作者及其客户和 MSM 中性病检出率较高，说明安全套使用不够，因此 HIV 迅速传播仍有可能。

1990 年代，东南亚一些国家 HIV 增长迅速，由于采取强烈预防措施，近来蔓延已受限制。如泰国 HIV 感染数已从 1991 年的143 000 人减至 2001 年的 29 000人。与此相似，柬埔寨由于采取多项应对措施，包括 100% 使用安全套和反污点(counter stigma)等措施，1999—2001 年间 HIV 流行率下降已 >4%。虽然取得了这些进展，AIDS 仍是泰国的主要死亡原因，泰国 6360 万人口中，已有 1% 感染 HIV。虽然由于政府采取的预防措施，性病和异性传播已在减少，但在 IDU 和 MSM 中 HIV 仍在迅速蔓延。

东欧和中亚的 HIV 与 AIDS

2000—2003 年，东欧和中亚 HIV 流行比世界其他任何地区都快。2002 年估计新感染 25 万人，这样现有 HIV 感染人数将达 120 万。近年来，俄罗斯报告的 HIV 感染率特高，90% 都是注射毒品所致。估计东欧和中亚青年人中，注射毒品者已近 1%，使得这些人和他们的性伴成为 HIV 感染的高危群体。莫斯科一项研究表明：中学生中承认注射毒品的达 4%。而像阿塞拜疆、格鲁吉亚、塔吉克斯坦和乌兹别克斯坦等国，HIV 流行已呈爆炸性增长。仅 2002 年前 6 月，这些国家报告的 HIV 新感染人数，已达过去 10 年报告人数的总和。波罗的海国家 IDU 和涉危性病的异性恋者中，HIV 流行率爆炸性增长也已证明。

与中国的情况相似，东欧和中亚 STD 发生率也极高，也使 HIV 通过无防护性交而传播的机遇增加。2000 年俄国新报告的梅毒是每10 万人中 157 例，远高于 1987 年的每10 万人中 4.2 例。其他独联体国家、波罗的海各国和罗马尼亚也有类似报告。爱沙尼亚、拉脱维亚和立陶宛的某些群体如同监室犯人中，也有 HIV 暴发性大流行。如立陶宛的一个监狱里，15% 犯人 HIV 阳性，可见囚犯在该地区很多国家 HIV 传播中的作用。在大量青年人聚集的拥挤监狱和少管所类机构里，往往毒品泛滥而 HIV 知识、清洁针头和安全套等则极短缺，很易成为 HIV 迅速蔓延的温床，获释以后，则能成为更大范围的威胁。

白俄罗斯和乌克兰最初是青年人注射毒品传播HIV,现在异性传播也已成为重要途径。乌克兰成人中HIV流行率估计为1%,是本地区和欧洲受害最重的国家。乌克兰的HIV感染,约3/4与注射毒品有关,但异性传播所占比例也在增加。新诊断的HIV和由异性性行为感染的人,约占2002年前6月报告的所有新病例的28%,高于1998年的15.3%。虽然这些感染很多可能是发生在IDU性伴中,但这个趋势可能也说明HIV正在向这些国家更大范围的群体蔓延。顿涅茨克、莫斯科和圣彼得堡研究指出,性工作者中HIV流行率是13%~17%,而在俄罗斯和乌克兰,女性IDU约30%也有商业性性行为。在这些国家,从公共卫生方面努力制止这些流行的工作还很有限,有些地方甚至还是空白。与此相反,波兰、捷克、匈牙利和斯洛文尼亚等国,由于国家HIV/AIDS项目执行良好,HIV流行率仍保持很低。而那些情况已较严重的国家,如不进行有效干预,今后5年情况可能还将大为恶化。

拉美和加勒比HIV与AIDS

拉美和加勒比地区估计现有HIV感染的成人和儿童约190万人。本地区12个国家,孕妇中HIV流行率已>1%。加勒比地区几个国家的成人HIV流行率之高,仅次于非洲撒哈拉以南地区,成为世界上第二重灾区。海地仍然是受累最重的国家,全国流行率估计已>6%,其次是巴哈马群岛(3.5%)。

AIDS是加勒比海一些国家的主要死因。海地、巴哈马和圭亚那15~34岁年龄段的死亡人数,是无AIDS时的2.5倍。估计2001年AIDS的10万人死亡,将使本区AIDS孤儿问题更为突出。现在拉美共有孤儿33万人,其中13万在巴西,加勒比地区25万(单是海地即有孤儿20万人)。

同性和异性传播,仍然是此病的主要传播方式,但也有证据显示由注射毒品的器材感染所致HIV传播正在增加。贫穷和高失业率带来的人口流动,也正成为本地区流行增长的重要因素。中美的地理位置,使它成为南美各国和北美国家人口流动的重要区带,因此注意保护那些易感人员(包括青少年妇女),已成为中美地区性预防计划的重点。墨西哥成人的HIV流行率,在较大范围的人口中,仍远低于1%,但在特定群体中则远高于此:IDU中为6%,MSM中为15%。但是IDU和MSM有相当重合性,特别是巴西和南美国家,注射毒品的社会现象正在增加。注射毒品已是阿根廷、智利和乌拉圭HIV传播的重要途径。

治疗方面虽仍有不足,但也已取得很多进步。截至2001年底,估计已有17万人接受国家提供的治疗(主要在巴西)。通过治疗减少HIV相关发病率,巴西的医疗计划在1996—2000年间,已使住院减少23.4万人次,成本效益由此可见。阿根廷、哥斯达黎加、乌拉圭和古巴现也保证由公共卫生部门提供普遍的免费药物治疗,此外,洪都拉斯和巴拿马也已保证大幅降低医药费用。遗憾的是抗反转录病毒药物的获得,各地仍不平等,主要是由于不同国家里药价不同。这个问题如不解决,一些国家仍将深受其累,经济发展下降和HIV蔓延的局面也将愈演愈烈。

西欧的HIV和AIDS

西欧现有HIV感染者在50万人以上,2002年还有3万人被新感染,发展趋势正如美国、澳大利亚和新西兰见证的情况相似。1996—1998年间推出的抗反转录病毒联合疗法曾使HIV相关死亡率大为减低,但是这个势头在过去2年中已不复存在了。到2002年,高收入国家已有约50万人接受抗反转录病毒药物。带有HIV的人寿命延长,使得高收入国家里带病毒生存的人数正在稳定增加。

西欧的HIV流行是多重流行造成的,这些流行的时间、规模和对群体的影响都不尽同。西欧国家诊断的新HIV感染,更多是由异性性行为造成的(1997—2001年共占59%)。如英国新诊断的HIV感染,半数以上都是异性性行为所致,而1998年是

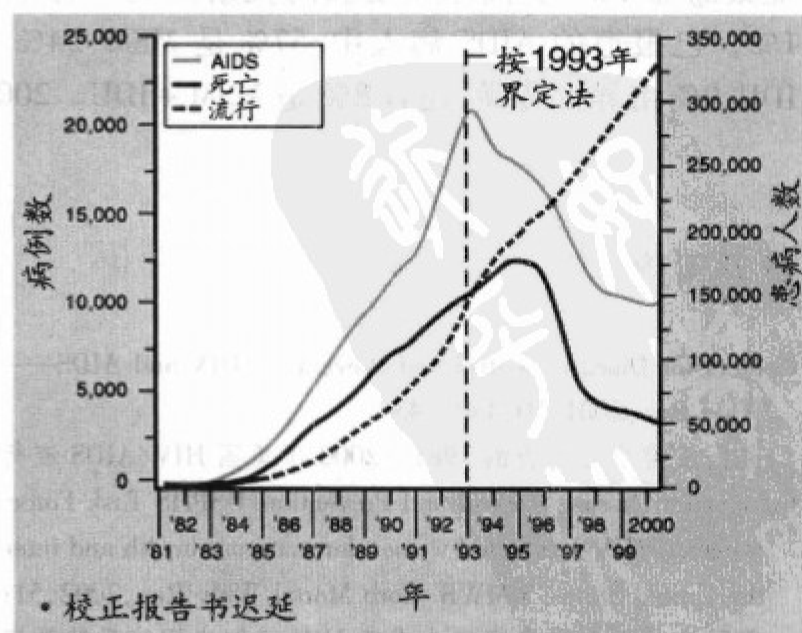


图412-4 1981—2000年美国各年AIDS发生、死亡和流行(患病率)情况。(资料来源:美国疾控中心。)

33%。爱尔兰的情况也与此相似,1998 ~2001 年间,由异性性传播的 HIV 感染已增长 4 倍。注射毒品虽仍是西班牙的主要传播途径,但也有约 1/4 HIV 感染现在是由异性性行为传播的。2002 年西班牙报告的注射毒品者中 HIV 流行率是 30%(全国),而法国是 10% ~23%。葡萄牙 IDU 中 HIV 流行严重,2000 和 2001 年都占新诊断者半数以上,但 2001 年报告的 HIV 感染人数已在下降。

高收入国家的资料都证明 HIV 流行已向社会的贫困和边缘化阶层转移。振兴预防工作,特别是在青年人中的预防,发现他们的主要问题是从事高风险活动增多,使用安全套较少,还有几个国家 STD 发生率较高。如英国 1995 年以来,淋病、梅毒和衣原体感染都已增加 1 倍;其他西欧国家也有类似情况。

美国的 HIV 和 AIDS

2002 年,美国报告的 AIDS 病例数是世界最多的,已达80 万例以上,死亡亦近50 万人。据美国疾控中心(CDC)估计,2002 年美国约有90 万人染有 HIV,其中36 万人已患 AIDS。自抗反转录病毒药物应用以来,1996—1999 年 AIDS 发生率已大为减低(图 412-4)。此后 AIDS 发生率即趋稳定,至 2002 年发生率几无改变。同样,1996 年和 1997 年 AIDS 病人中死亡人数也大为减少,而由于患者寿命延长,HIV/AIDS 流行率则在不断增加。2002 年,39% AIDS 病人在美国南部,东北部 29%,西部 19%,中西部 10%,还有 3% 在美国属地("准州", territories)。现有 AIDS 病人中,黑人占 42%,白人 37%,拉美裔 20%,亚太岛裔 1%,美洲印第安和阿拉斯加血统者不到 1%。已报道的 AIDS 病人中,57% 是 MSM,24% 为 IDU,9% 由异性传播,还有 8% 是 MSM + IDU。2001 年报告的76 000女性 AIDS 病人中,59% 是由异性传播的,38% 是由于注射毒品。

自从在妊娠期应用抗反转录病毒药物预防围生期 HIV 传播以来,儿童 AIDS 病例数已大为减少。2001 年在儿童中只发现新 AIDS 175 例,80% 都是围生期接触到感染的。

AIDS 对美国黑人的影响特别严重。美国黑人人口只占美国人口的 12%,但 AIDS 病例数却占全国上报 AIDS 病例的 38%。估计美国黑人中患 AIDS 的约为129 000人。2000 年,美国黑人报告的 AIDS 数,超过其他任何族类。2000 年报告的所有 AIDS,黑人几乎居其半。女性 AIDS 中,黑人妇女几乎占 2/3(63%),黑人儿童的 AIDS 数也占所有儿童病例数的 2/3。

美国 AIDS 流行,已从少数城市同性恋男子中的小量暴发性流行,发展为青年人的重大杀手。流行仍在继续。20 世纪 90 年代,MSM 中传播已大为减低,但以后的资料提示在这个群体中,新感染又在增加,特别是青年男子。同样,异性传播在美国流行中的作用也在不断加重,在某些群体中,风险尤大。风险最大的是处境不佳的少数民族青年,特别是东北部城市贫民区和南部部分农村的青年女性。她们的感染主要来自 IDU。有多个性伴侣和以色情服务换取毒品或钱财的女性,受染尤多。

在流行即将进入 30 年时,很多研究都证明:大量涉危人员仍有不安全性行为,因此对他们的预防工作仍须加强。MSM 中性传播感染率,已在美国、澳大利亚、英国、加拿大及其他发达国家得到证实。美国和欧洲一些城市里,过去5 年中淋病、梅毒、衣原体等感染率都已增长1 倍以上。因此,所有这些国家都在重整旗鼓,振兴预防工作,特别是在 AIDS 医疗和护理方面。

推荐阅读

Centers for Disease Control and Prevention. HIV and AIDS——United States,1981 ~2000. MMWR Morb Mortal Wkly Rep,2001,50:430 -434.

美国疾控中心发表的 1981—2000 年美国 HIV/AIDS 流行情况,报告强调不同时期流行态势的变化。

Centers for Disease Control and Prevention. USPHS Task Force recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1 infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep,2002,51(RR-18):1

美国公共卫生署专家组为感染 HIV 孕妇应用抗反转录病毒药物以利母婴健康而提出的建议,就如何通过咨询、检查和药物治疗防止 HIV 母婴传播等,都有明示。

Corbett EL,Watt CJ,Walker EN,et al. The growing burden of tuberculosis:Global trends and interactions with the

HIV epidemic. Arch Intern Med, 2003, 163: 1009 - 1021.
全球结核病负荷正在增加,并与 HIV 感染相互影响。

DeCock KM, Mbori-Ngacha D, Marum E. Shadow on the continent: Public health and HIV/AIDS in Africa in the 21st century. Lancet, 2002, 360: 67 - 72.
有关非洲大陆当前 AIDS 态势的精彩评述,包括流行统计数字和减少流行发生所需作出的努力步骤等内容。

Fleming DT, Wasserheit JN. From epidemiological synergy to public health policy and practice: The contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. Sex Transm, Infect, 1999, 75: 3 - 17.
讨论性传播疾病(STD)在增加 HIV 传播上的重要作用,以及如何从控制 STD 着手,减少 HIV 及其他 STD 的传播。

Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosxual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. N Engl J Med, 2000, 342: 921 - 929.
本文是来自乌干达的报告,明确指出 HIV 病毒负荷是 HIV 性传播的最重要生物学因素。

UNAIDS/WHO. Report on the Global HIV/AIDS Epidemic, 2002. Geneva, UNAIDS and WHO, July, 2002, p 1.
联合国 AIDS 专门机构和世卫组织,就 2002 年全球 HIV/AIDS 流行情况发表的报告,强调预防和治疗计划取得的效果。

UNAIDS/WHO. AIDS: Epidemic Update, December 2002, UNAIDS and WHO, 2002, p 1.
2002 年底发表的报告,反映全球 AIDS/HIV 流行态势和最新统计资料。

(王贤才 译;宁敏磊,方嘉庆 校)



第 413 章

HIV 感染的预防

Michael S. Saag

预防人类免疫缺陷病毒(HIV)感染,须充分了解病毒传播方式,涉危群体,以及已建立的防止高危接触的指导原则。几乎从所有体液中都已鉴定到 HIV,包括血液,精液,阴道分泌物,涎液,泪液,乳液,脑脊液,羊水,尿液,支气管肺泡灌洗液等。多数情况下,病毒都匿居于体液内淋巴细胞,因此,从理论上说,任何含有淋巴细胞的体液都能传播该病毒。但是除血液和已被血液、精液、阴道分泌物和乳液明显污染的液体外,尚无其他体液所致 HIV 传播的案例被证实。器官移植也能传播 HIV,包括肾,肝,心脏,胰,骨等。

HIV 传播方式和预防

性传播

HIV 感染是性传播疾病(STD)。像其他 STD 一样,HIV 也是双向传播,由男向女和由女向男传播效率大致相等。历史上美国报道的性传播病例,大多是男子同性恋活动所致,但异性传播也已成为美国的主要传播 ,而在很多非洲国家中,这是获致感染的基本方式。

获得 HIV 感染的风险增加,还与一些辅助因素有关。接纳肛交和大量异性性伴,是最重要的危险因素。可能损害肛门黏膜的活动,如直肠灌洗,以手深入直肠(握拳进入,fisting),同时伴有溃疡性 STD 等,都能增加获病的可能。感染相对风险依次是:插入性肛交,损伤阴道黏膜的性行为,阴道性交,口淫(fellatio),吞服精液等,都与 HIV 传播有关。接触受染风险较大的性伴,如妓女,静脉注射毒品者(IVDU),有其他 STD 史者等,获病的可能也增加。女子与女子通过口与生殖器接触而传播的,也有过 1 例报道。

决定从事性活动而对对方 HIV 情况不明或可疑时,应采取安全性行为(表 413-1)。非损伤性、不吞服精液或阴道分泌物等体液的互相手淫(mutual masturbation)可认为是“安全”的。HIV 通过涎液传播的事从未证实,但也未对以法式深吻(deep “French” kissing)为唯一性活动方式的病例组,做过研究。但涎液中确有 HIV,虽然效价很低,因此法式深吻也不能认为是绝对安全的,当然由此传播 HIV 的可能性是极低的。无论口交、阴道性交还是肛交,使用阴茎套(安全套)(condom)都是预防 HIV 的最有效方法。但要收到预防效果,阴茎套须以乳胶制造,并须正确使用。实验研究已证明:天然皮肤阴茎套能发生渗漏,而乳胶阴茎套则能保持完好,也更耐用。杀精子剂壬苯醇醚-9(nonoxynol-9)还有一些抗病毒作用,故能提高阴茎套的保护作用,可做成杀精子胶冻剂(spermicidal jelly)与阴茎套联合应用,或浸渗到乳胶阴茎套内。以矿脂配制的滑润剂,增加乳胶阴茎套破损的可能,故不宜用。必要时可用水基滑润剂如 K-Y 凝胶。

性伴也要知道阴茎套的安全使用法。使用前就应了解阴茎套用法,最好是先戴好阴茎套。每次性活动都要用一个新套,每个阴茎套也只能用一次。但是即使最佳情况下,以阴茎套为唯一避孕方法的配偶,也有 5% ~ 15% 失败;使用阴茎套的异性配偶间,也有 HIV传播的报道。阴茎套使用失败的最常见原因是

表 413-1
以安全可靠性排序的安全和不安全性行为

安全	不安全
禁欲	以“天然皮肤”阴茎套性交
已肯定血清阴性的单一配偶关系	以乳胶阴茎套 + 矿脂滑润剂性交
手淫	无防护口 – 生殖器性行为
接吻	无防护阴道性交
戴乳胶阴茎套性交(与壬苯醇醚-9 合用)	无防护肛交

使用不当,性交过程中脱落,破裂等。性交期间使用阴茎套虽说是比较安全的性行为,但也不是绝对安全的。

静脉注射毒品者的HIV传播

静脉注射毒品者(IVDU)中HIV传播的主要方式是共用污染的针头和注射器。共用自备注射用具是IVDU的常事,在他们的文化经济和法律观念下,这种行为更是得到加强。IVDU中,与人共用针头的和所用毒品(如可卡因)更多以注射方式应用的人,传播HIV的风险最高。IVDU还常通过异性和同性性行为,把HIV传给性伴,最终还可通过围生期接触传给子女。很多异性传播(包括妓女受染)都与静脉注射毒品有关。

预防

预防IVDU传播HIV的基本方法首先是防止静脉注射毒品。青年人都很敏感,为他们进行适当的宣传教育,是防止吸毒的最好方式。对已有静脉注射毒品劣习的人,进入治疗中心是最佳良策。不愿求治或未能得到治疗的IVDU,最有效的预防HIV方法就是不要与人共用针头。用具短缺时,针头和注射器用过一次后,应先清洁,最好是能立即用上杀病毒清洁剂如氯石灰(漂白粉)(1:100稀释)。有些地方已开展为IVDU免费提供针头和注射器的服务,事实充分证明,这样做法行之得当,确能有效减少HIV传播。在严格保密情况下推行的自愿HIV测试和延伸项目,还能有效减少IVDU性伴的受染。抗体试验要结合测试前后的周密咨询,才能收到更好效果。

但是由于文化障碍,包括缺乏信任,害怕被起诉,对吸毒群体内HIV感染流行情况的错误认识,工作人员提供抗HIV信息时使用语言不当等,很多社会项目收效有限。加之戒毒治疗的资源相对贫乏,如何更好地在IVDU中开展HIV教育,达到改变劣习的目的,仍然是HIV预防工作中的难点。

通过血制品的HIV传播

单一供体输血和血制品,都已有HIV传播发生,包括全血,新鲜冷冻血浆,浓集红细胞,冷沉淀物(cryoprecipitate),凝血因子,血小板等。1985年5月,美国红十字会开始对供血者检测HIV抗体,在这以前,估计约10 000~12 000人从已感染HIV的供血者输入了血制品。输入含HIV的血制品后,多数患者都会发生感染。输血受染者发生晚期病变的时间,一般比由性接触受染者短。

1985年以后,通过输血发生的HIV传播急剧减少。由此所致传播率,估计为每4万~20万单位血中1例,视采血当地HIV感染流行情况而定。混合血浆组分(pooled plasma components)每批需用2000~30 000供体,如混合制品不做清除病毒感染的处置,发生传播的风险就比单一供体血制品高。

预防

由于美国红十字会的努力,美国由输血所致HIV传播的风险已大为减少。对有获致HIV风险的供血者,允许自行延缓献血,是1983年开始的,但由于社会压力,收效有限。有些高危人员把供血当作检测HIV的方法,提供错误的筛查资料,以取得对HIV情况的免费而又保密的检查。有些涉危人员则可能被迫参与献血工作。可能受到感染的供血者有时觉得不让自己献血有失体面,就在筛查时提供虚假信息,以免把自己有过高危生活方式被同事知道。如果社会上还有其他途径,可以及时得到免费自愿测试,而血液中心鼓励献血者自己而不是集体到中心来献血,则自愿暂缓方法就能收到最好效果。

1985年对供血和血制品开始检查HIV抗体,已使与输血有关的传播大为减少。再结合自愿暂缓献血,血源质量更为提高。对冷沉淀物和凝血因子的热灭活处理,已使通过这些制品的传播实际杜绝。其他制品如免疫球蛋白制剂和乙型肝炎疫苗,是以HIV灭活方法制成的,因此从未有过HIV传播发生。

HIV对医卫人员的传播

HIV在医疗保健工作中传播,也是研究HIV流行过程中受到高度关注的问题。未发现有HIV感染风险的医卫人员中,发生AIDS的百分数一直很低(<10%),尽管AIDS病例数大为增多,接触HIV病人的机会也在增加,仍然未见增多。就特定情况下接触风险所作深入研究证明:像针头刺伤和黏膜接触等工作场合得病的风险极低。据10家高发率医疗中心对3628名以上医卫人员所作有周密监护的前瞻性研究:已知HIV阳性来源的一次皮肤针头刺伤后发生

血清转化的总风险是0.3%。虽然黏膜接触 HIV 阳性血液,至少已有5例医卫人员血清转化,但在900次以上溅泼性接触的前瞻性研究中,尚未发现任何血清转化者,提示黏膜接触后的感染风险更低(估计0.1%~0.3%)。除了血液和被血液严重污染的液体外,接触其他体液皆未有过感染发生。因此,虽然医卫人员被 HIV 传播的可能肯定是存在的,但感染风险很低,如果注意遵守常规防范措施,受染风险还能进一步减少。

预防

1987年8月,美国疾控中心(CDC)就减少医卫人员接触可能被血源性病原体(如 HIV 等)感染的血液和体液一事,发表了指导原则,2001年6月对此又作了修订(http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/),现在仍是医卫人员预防 HIV 的主要方法。这些被称为"普遍性防范"(universal precautions)的原则,出发点是认为任何病人都可能受到血源性传染物感染,而要对他们与未被感染的同样病人做出鉴别,即使不是不可能也是很难的。**任何病人**的血液或含血体液标本都应认为是危险的,都应按此处置(表413-2)。

表 413-2

普遍性预防原则
所有病人的血液,血制品和体液标本都应认为是危险的,可能受到可传染性病原体的感染
接触病人前、后和摘手套后都应洗手,如手有肉眼可见的血液污染,应立即洗手
手可能接触血液或体液时应戴手套
血液或体液可能发生溅泼或气溶胶化时应穿隔离服,戴防护性眼罩和面罩
处置锐器要极为小心,用后应放在防漏容器
针头不可以手触弄、折弯、折断或重套针帽
溢血应先以一次性纸巾吸附,该处以肥皂水清洗,再以1:10家用漂白粉溶液消毒
可反复使用的器材污染后应高温消毒,不可加温时,应以杀分枝杆菌清洁剂处理
可能进行心肺复苏的区间应备有袖珍面罩或机械通气器具
医卫人员如有开放性病损或渗出性皮炎,不可与病人直接接触,不可动用污染器材
常规医疗不住单间病房,除非在某些情况下,同时伴有可传播的机会性疾病,须作呼吸、肠道或接触性隔离时

像所有控制感染的方法一样,洗手也是普遍性防范的基石。可能发生血液或体液飞溅时,应戴手套。不可洗手套,沾污或有肉眼可见的污染时应更换,手套摘除后要立即洗手。洗手可用肥皂和水,或用市场发售的以乙醇配制的清洁凝胶剂。一般无需穿用隔离服、防护性眼罩和面罩,除非是可能发生含血液体飞溅的情况。须戴眼罩时,也须戴面罩。可重复使用的器材应将可见有机物清除,放在密封囊袋内,送中心供应室消毒。加热虽是最佳单项消毒法,但具杀分枝杆菌活力的化学药品也能有效消灭 HIV 和乙肝病毒,不能加热灭菌时即可选用。清洁飞溅的血液要小心在意。戴好手套并做其他适当障碍防护后,过多的血液要以吸收物(如纸巾)清除,该区再以肥皂水清洗,1:10次氯酸钠(家用漂白粉)溶液和水消毒。有皮肤缺失、开放性病损和活动性皮炎的医卫人员,应避免与病人直接接触,不要接触污染器物。已知感染 HIV 的病人,一般无需住单间,除非同时伴有机会性疾病须作呼吸、肠道或接触性隔离。

由于***所有血液和体液***都应认为可能有害,***所有病人***都应设想已被感染,因此对受染病人或其标本加上"血液和体液"的标签已无何意义。因为对已知感染者用上这样的标签,就会让人感到未加标签的标本和感染情况不明者的标本危险性就不大,处置时也可能不那么小心。研究证明:半数以上含 HBsAg 或 HIV 抗体的标本,是未加标签送达实验室的。

处理锐利器材是对医卫人员传播 HIV 的最大风险。虽然锐利器损伤不能完全消灭,但遵守普遍性防范原则,可使暴露机会大为减少。使用锐利器材前,要先想好用后如何处置。所有护理区都应备有不渗透性容器,并在使用锐器前确认无误。这样的容器应经常检查,不要过满。用过的针头切勿以手触弄、折弯、折断或再加针帽。后者是最常导致针头刺伤的单项原因。

虽然提出普遍性防范的理由充分,实行也相对简易,但很多医卫人员仍未常规运用。研究证明:半数以上医卫人员控制感染的措施不足,即使是在影响很大的 AIDS 医疗中心,约40%针刺性接触经查是可以防止的。发生这些情况,虽然部分由于宣传教育的不够,但是感染控制执行不力,其实由来已久。每年都有200~400名医卫人员是因工作中获得乙肝感染而死亡的。采用普遍性防护,除 HIV 外,也有助于其他很多传染病的防止。

即使在最佳情况下,经黏膜或皮肤意外接触 HIV 感染者血液的事也难尽免。应按 CDC 公布的指导原则处理这些意外事件。针刺或黏膜接触后的处理要点是确定接触类型,对接触时供(病人)受(医卫人员)双方情况做出评估,有此经历的医卫人员,以后

表 413-3

经皮或经黏膜接触 HIV 后的预防(PEP)建议(CDC)

接触类型	HIV 阳性,1 类*	HIV 阳性,2 类†	HIV 状态或来源不明	HIV 阴性
经皮接触:不重(如实针刺伤)	建议基础性 PEP‡	建议扩充性 PEP	无须 PEP,但如疫源病人有 HIV 危险因素,应考虑 PEP	无需 PEP
经皮接触,较重(如大孔针刺伤)	建议扩充性 PEP‡	建议基础性 PEP	无须 PEP,但如疫源病人有 HIV 危险因素,应考虑 PEP	无需 PEP
黏膜接触:小量(如少量飞沫)‖	考虑基础性 PEP§	建议基础性 PEP	无须 PEP,但如疫源病人有 HIV 危险因素,应考虑 PEP	无需 PEP
黏膜接触:大量(如大量血液飞溅或长时接触)	建议扩充性 PEP	建议基础性 PEP	无须 PEP,但如疫源病人有 HIV 危险因素,应考虑 PEP	无需 PEP

* 无症状 HIV 感染病人;病毒负荷低(<1500 拷贝/mL)。疑有耐药性时,应就抗反转录病毒疗法向专家咨询。但在等待咨询期间,不要贻误接触后预防(PEP)。

† 显症性 HIV,病毒负荷大(>1500/mL),AIDS,或急性血清转化综合征病人。

‡ 基础性 PEP 指双核苷疗法(如齐多夫定+拉米夫定);扩充性 PEP 为再加一强效蛋白酶抑制剂或非核苷反转录酶抑制剂(NNRTI)。如疫源病人以后确定为 HIV 阴性,PEP 即应停止。

§ 考虑 PEP 表明 PEP 是选项,应按接触性质和受累医卫人员及经治医生意见,分别对待。

‖ 可能有传染性的体液如血液、血制品,脑脊液,羊水,月经排出物,炎症性渗出物,胸水,腹水,心包液,以及任何能看到血液污染的液体。其他液体都可认为无传染性。

仿 Henderson D, Gerberding J. Occupational and Nonoccupational Exposure Management. In Dolin R, Masur H, Saag M(eds): AIDS Therapy. 2nd ed. New York: Churchill-Livingstone, 2003, pp 327-346.

至少须随访 1 年以上。

接触类型的界定方法归纳如表413-3。医卫人员如有任何类型胃肠道外接触,都应就获得 HIV 的可能进行咨询,并接受乙肝的常规预防。疫源病人(供体)应就 HIV 感染进行评估;如果供体的 HIV 状况不明,应让他(她)了解发生的意外,鼓励他在自愿基础上,接受 HIV 和乙肝抗体的保密性筛查。如病人拒绝,或不能取得知情同意,就应考虑为已被感染。如肯定或估计已接触 HIV,应在接触后尽快对医卫人员做血清学检查,并在 6,12,24 周和 1 年后复查,确定是否已传播到 HIV。接触人员应按预防 HIV 传播的原则行事,包括性行为的安全防护,不做血液、精液和器官供体,不给孩子哺乳等。如果疫源病人为 HIV 血清阴性,无 HIV 病临床症候,则发生接触的医卫人员无需继续随访,但也有些人仍愿纳入随访,以利心态的平定。所有担心发生职业性接触的医卫人员,都应做血清学检查。

所有有过大量或明确胃肠道外 HIV 接触的医卫人员,都应常规进行化学预防。很多医生更愿在发生胃肠道外可能接触后预防性应用抗反转录病毒疗法,不过这种作法仍有争议。最初提出对有大量或明确接触的人进行常规化学预防的硬性要求,是鉴于这样做在动物和人类研究中显示能收到保护性有利效果的证据越来越多。在有些反转录病毒感染的动物模型中,接种后早期应用齐多夫定(zidovudine;ZDV),可使病程发生改变。CDC 的研究证明:医卫人员胃肠道外接触后接受 ZDV 预防,可使预期传播率减低 80%。作用更强的抗反转录病毒药物推出后,预料还可使 HIV 在医卫人员中的传播减少。在多数医疗中心里,多药化疗已成为常规疗法。CDC 建议至少包括两种核苷(如齐多夫定+拉米夫定〈lamivudine〉),必要时再加第 3 种药物,一般是强效蛋白酶抑制剂,或非核苷类反转录抑制剂。胃肠道外或非胃肠道外可疑接触的医卫人员,一般可做化学预防。

化学预防的最佳时机和剂量现仍未详,但动物研究提示,接触后尽快给予较大剂量,收效率最高。为职工提供化学预防的医疗中心,大多都已建立规章使医卫人员能及时得到检查评估,并在 2~4 小时内用药。抗反转录病毒药物以常规剂量应用 4~6 周。美国公卫署(USPHS)已建立医卫人员接触后预防热线(PEPLINE),为可能接触到 HIV 的医卫人员提供专家咨询。PEPLINE 电话联系是 1-888-448-4911;亦可上网检索:http://pepline.ucsf.edu/pepline。

医卫人员感染向病人传播

1990 年 7 月,首例可能为受染医卫人员(牙医)传播的 HIV 病例被报告。据信共有 6 人由该牙医获致感染,依据是这些病人皆无其他危险因素,而且由该牙医分离到的病毒,与这些病人分离到的病毒有高度同源性(homology)。虽然每位病人都在牙科诊所作过介入性操作,但确切感染方式仍未明了。

根据其他血源性病原体(如乙肝病毒)由医卫人员向病人的已知传播情况看来,估计 HIV 可能也是以此方式传播。值得注意的是,尽管 HIV 流行已有很长时间,但像上述牙医那样的传播,仍是迄今唯一被证实的病人在医疗情况下受染的事件。"回顾性"研究的 4000 例以上由 HIV 感染医生作过介入性手术的病例,也未鉴定到任何医源性传播病例。因此从受染医卫人员向病人的传播风险估计是极低的(每42 000~420 000遭遇者中约有 1 例)。常规应用普遍性防范原则,不但能减少 HIV 感染的病人向医卫人员传播,也能防止医卫人员向病人的传播。

疫苗开发

目前教育仍是预防 HIV 的唯一方法。过去几年中,已在开发有效 HIV 疫苗上作了很大努力,并已取得相当进展,但有几道障碍难以逾越。在 HIV 感染的免疫病理机制的认识上虽有很大进步,但保护性免疫的确切机制仍未明了。而没有这方面的知识,就很难开发出有效疫苗,作用于免疫系统的有关方面,取得长期保护性免疫。另一障碍是动物模型与对人类可能具有保护作用的疫苗间有何对应关系,现仍未详。因此即使有了一种疫苗,也要在人体测试多年,才能使其功效得到证实。不仅如此,待选疫苗进入体内试验后,由于 HIV 传播率相对很低,有时是否确已发生 HIV 感染还很难确定,也会使评估过程更为复杂。因此虽然过去数年中,疫苗开发已取得很大进展,但要肯定疫苗的保护性功效,仍须再待一些年。即使有了一种有效疫苗,宣传教育仍将是 HIV 预防的主要方法,因为疫苗的保护性免疫能持续多久,仍难以明确。加之在临床试验情况下,还会发现有些疫苗接种者涉足风险增加的行为。从来还没有一种疫病在其发生和流行过程中,就已有了这样多的了解,问题是要以人们能够理解的语言,把这些知识转达给广大的涉危群体,最终改变他们的行为,才能使传播风险降至最低限度。

推荐阅读

Bell DM. Occupational risk of human immunodeficiency virus infection in healthcare workers: An overview. Am J Med,1997,102(Suppl 5B):9-15.
医卫人员感染人类免疫缺陷病毒(HIV)的职业风险评述。本文是《美国医学杂志》(American Journal of Medicine)有关这个问题讨论的增刊内容之一。

Centers for Disease Control. Update U. S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HBV,HCV,and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. MMWR Morb Mortal Wkly Rep,2001,50(RR-11):1-52.
美国公卫署就医卫人员职业性接触 HIV 发布的处理原则,也是提供职工保健和预防感染方面咨询时必须了解的内容。附有丰富参考文献。

Gray RH,Wawer MJ,Brookmeyer R,et al. Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual,HIV-1 discordant couples in Rakau,Uganda. Lancet,2001,357:1149-1153.
作者等在乌干达的周密研究证明:HIV-1 状态不同的单一配偶异性恋男女每次性交的传播概率是0.01%~0.2%,决定于血浆病毒负荷。

Koblin BA,Chesney MA,Husnik MJ,et al. for the EXPLORE Study Team:High-risk behaviors among men who have sex with men in 6 US cities:Baseline data from the EXPLORE Study. Am J Public Health,2003, 93:926-932.
美国6个城市中男-男性行为中高危行为调查,约半数男子反映过去6个月中有过无防护接纳和插入性肛交,从事这些风险行为时,都有饮酒和服药史。

Lo B, Steinbrook R. Health care workers infected with the human immunodeficiency virus: The next step. JAMA,1992,267:1100-1105.
有关医卫人员 HIV 感染的全面评述,涉及医药、流行病学和伦理学等内容。

McCarthy M. HIV vaccine fails in phase 3. Lancet,2003,361:755-756.
报道 HIV 疫苗 3 期试验的失败。

Pradier C,Bentz L,Spire B,et al. Efficacy of an educational and counseling intervention on adherence to highly active antiretroviral therapy:French prospective controlled stady. HIV Clin Trials,2003,4:121-131.
法国作者等的前瞻性对照研究证明通过教育即可提高病人在高效抗反转录病毒疗法中的合作程度。

(王贯才 译;宁敏磊,方嘉庆 校)

第414章

HIV-1感染的神经系统并发症

Richard W. Price

1型人类免疫缺陷病毒(HIV-1)感染的神经系统并发症可能是常见而多变异的。HIV感染病人如未治疗,中枢和末梢神经系统受累就很难幸免。但自抗反转录病毒联合疗法推出以来,神经系统并发症的发生已显著减少。由于预防即推迟免疫抑制的发生,HIV感染者的神经系统病变已大为减轻。但是治疗的预防作用有时也使HIV感染者神经系统疾病的诊断更为困难。由于HIV所致免疫抑制的强烈影响,神经系统很易发生各种局限性损害,因此在前治疗时期获得性免疫缺陷综合征(AIDS)的神经系统并发症,或晚期系统性HIV感染,一般是较易发生的。现在对那些尚未治疗或抗病毒治疗失败的病人来说,仍然如此,本章将主要讨论这种情况下的神经系统疾病。

强效抗反转录病毒疗法已使HIV感染的天然历程和感染群体中神经系统疾病很易发生的局面,已有了根本性改变。在发达国家,HIV感染是一种慢性感染,患者寿命较长,免疫防御动能也能相对保存。过去医生面对神经系统疾病,常会认为是与HIV有关,但是现在的情况往往不是这样,而是要在更大范围内,考虑鉴别诊断的问题,包括非HIV相关情况,如脑卒中,变性类疾病(degenerative disease)等。其他易损背景比辅助性T细胞匮乏的影响更为突出,如与静脉注射毒品有关的感染(心内膜炎,硬脊外膜脓肿等),酒精或可卡因中毒或急性并发症(如脑卒中),神经梅毒,以及由吸毒和忽视营养造成的更广泛不良影响等。而由进行性T细胞缺失则可引起另一些内在病变如精神病等,而这又会使病人一直游离于治疗之外,也使神经系统疾病的诊断更加困难。抗病毒治疗本身,也可使临床表现和处理更为复杂,间接的如易患脑血管病或与其他药物(如几种抗惊厥药)的代谢互动,更直接的则是神经毒性影响,最突出的如某些核苷类药物所致末梢神经病。

诊断HIV感染病人的神经系统疾病,重要的是要根据HIV感染和免疫缺陷情况,可能发生的其他疾病和治疗等,扩大鉴别诊断的思路。进入这方面考虑的非HIV病变正在增多,但非本章论述范围,而只能主要讨论与HIV感染关系更直接的病变。又因与HIV有关的各种神经系统疾病,在本卷其他章节中另有更详讨论,因此这里只能就诊断和处理作一综合性概述。

早期HIV-1感染

虽然与HIV-1相关的疾病,大多发生在晚期,但也有几种不很常见的病变是在感染较早期发生的。

HIV初期感染和血清转化期间,已有局灶性和弥漫性脑病,共济失调,脊髓病,脑膜炎等的个别报告。末梢神经系统疾病包括脑神经和节段性受累的单神经病,臂丛神经病(brachial plexopathy),多神经病等,此期亦有报道,有时这些末梢和中枢神经系统(CNS)疾病是同时发生的。这些罕见病变为急性或亚急性经过,单期发展,一般都恢复良好。

有几种神经病,在感染的无症状期($CD4^+$ T细胞>150/μL)也有报告,这方面的实例如Guillain-Barré综合征和表现更为徐缓的同类疾病:慢性特发性失髓鞘性多神经病(CIDP),临床表现与非HIV感染者的失髓鞘性多神经病无何区别,只是脑脊液(CSF)中细胞数较多,预后可能更差。已有由血浆交换和静脉注射免疫球蛋白治疗收效的报告,符合自身免疫性发病机制。流行病学情况尚未充分澄清,但失髓鞘性神经病发生率可能比HIV流行早期要低,尽管CD4细胞数降至易损范围的人数更多。这种看似下降的趋势何以发生,现仍未详,可能与抗病毒治疗及由此所致抗原刺激减低有关。此时HIV感染也有多发性硬化样失髓鞘性CNS的个案报道,但似甚罕见。

HIV感染与诊断和发病机制有关的重要方面是

常有脑脊液(CSF)改变,最突出的是 CNS 早期和持续感染所致 CSF 细胞数增多。它从系统性感染初期开始,在病毒血症病人中长期持续,CSF 中 HIV RNA 常仅为血浆的 1/100~1/10,但有时亦可与血浆相等甚至超过血浆水平。CSF 中淋巴细胞增多也常见(一般约 6~12/μL,有时可达 30~60/μL 甚至更高)。有效抗病毒治疗后消失,但治疗停止后亦可增高。但 CSF 细胞数增多几乎都无症状。CSF 蛋白也常有轻度增加,IgG 抗体水平亦可随之增高。但早期 CSF HIV 感染及其相关反应性改变对以后是否会发生 AIDS 痴呆综合征,并无明显提示作用,至少短期内是这样。但是正对其他感染如神经梅毒进行评估的 HIV 感染病人,分析诊断性腰穿所见时,就须把这些基础资料考虑进去。

晚期 HIV-1 感染

未获治疗的 HIV 感染,由于免疫防御功能缺陷发展,终将导致严重障碍,而使神经系统极易遭受多种病变的侵袭。以下将对感染末期发病机制和诊断方法作一综合而简要的讨论。

病理生理

HIV 感染晚期,很多病理生理性改变都能造成神经功能失常(表 414-1),包括那些能把 AIDS 与其他类别疾病区分开来的一些疾病,如某些**机会性感染**,**机会性肿瘤**,以及几种似与 HIV 本身**直接有关**的疾病。AIDS 病人还易发生其他急或慢性病人都易发生的神经系统疾病,包括系统性脏器功能障碍所致代谢性脑病,与非细菌性血栓性心内膜炎或凝血病有关的脑卒中,药物毒性反应,原发性精神紊乱等。本文将重点讨论在 AIDS 病人中最突出的一些病变。

神经系统机会性感染

像其他脏器系统一样,神经系统机会性感染(opportunistic infections)也是由组织本身易损性(发病"沃土")和免疫抑制(这里是 T 细胞和巨噬细胞防御的局部障碍)造成的。病人与特定微生物长期接触史也很重要,因为大多数机会性感染都是潜伏感染活化而不是遭遇新病原体。感染再活化的重要意义还与血清学试验有关,后者最适用于检查与某种微生物是否有过接触,因而易于发生有重要临床意义的再活化,但不能用来确定活动性感染。举例来说,脑弓形虫病患者血清学检查常表现为先前的鼠弓形虫(*Toxoplasma gondii*)阳性,而血清 IgG 抗体效价阴性,则可使诊断受到影响。但是在病前和病程中血清抗体效价几乎不会增长,不能以增长 4 倍来确定疾病活动性。而且只要有免疫抑制的情况存在,也不能以治疗来清除潜伏的感染,患者以后终生都须坚持抑制性抗生素治疗,或至抗反转录病毒治疗收效,免疫防御得以恢复为止。预防也能影响到一些感染的易发性,从而影响到它们的诊断概率。如病人正在服用甲氧苄啶-磺胺甲恶唑(TMP-SMZ),则他发生脑弓形虫病的可能性也会大为减低。

神经系统本身对某些感染(如鼠弓虫体)的易感性高,而对另一些感染(如卡氏肺囊虫)则不是这样,此中原委现仍未详。但是有些病人的易感性,与局部细胞支持胞内复制的能力有关。引起进行性多灶性脑白质病(progressive multifocal leukoencephalopathy)的病毒(JC 病毒),可使少突神经胶质细胞(oligodendrocytes)发生增生性、溶解性感染,随着这些产髓鞘质(髓磷脂)(myelin)细胞的消失,感染扩散,髓鞘脱失。HIV 病时的增生性感染似涉及单核细胞衍生的血管周围和实质巨噬细胞,可能还有局部小胶质细胞(microglial cells)。

表 414-1

晚期 HIV-1 感染常见神经系统并发症的病理生理学分类

基础病变	举例
机会性感染	脑弓形虫病
	隐球菌性脑膜炎
	进行性多灶性脑白质病
	巨细胞病毒性脑炎,多神经根炎
机会性肿瘤	原发性中枢神经系统淋巴瘤
	转移性淋巴瘤
可能与 HIV-1 本身相关的疾病	AIDS 痴呆综合征
	无菌性脑膜炎和无菌性 CSF 细胞数增多
	HIV 相关性远端感觉性多神经病
系统性疾病的代谢和血管并发症	缺氧性或脓毒症性脑病
	脑卒中(非细菌性血栓性心内膜炎,凝血病)
药物毒性反应	脱氧核苷神经病
	齐多夫定肌病
功能性(精神性)疾病	焦虑性疾病
	精神抑郁

AIDS病人免疫缺陷的局部性,决定于机会性感染的范围,因此与其他免疫抑制状态不尽相同。如AIDS病人很易发生脑弓形虫病,但与器官移植病人不同,很少发生脑念珠菌和曲霉感染,除非由于药物或其他因素,使其防御缺陷尚不仅此。因此AIDS病人发病概率也有自己的特征。

机会性肿瘤

机会性肿瘤(opportunistic neoplasms)方面,主要须考虑的是原发性脑淋巴瘤。这些发生在CNS的B细胞淋巴瘤,常为多中心性(至少镜下如此),很少系统转移。一般是在HIV感染晚期,血中$CD4^+$T淋巴细胞计数减低时发生(即与机会性感染的发生情况相同)。瘤细胞Epstein-Barr病毒(EBV)几乎皆为阳性,在肿瘤发生上可能起到重要作用。曾以聚合酶链反应(PCR)DNA扩增法检测CSF中EBV序列,探索二者的联系。抗反转录病毒疗法推出前,这是比较常见的病变,预后极差。虽然放疗常能使肿瘤退缩,但预后仍属不良,主要是由于还有其他并发症发生。在现代治疗时期,此病已少见得多,抗反转录病毒治疗使免疫恢复时,肿瘤甚至可能退化,因此现在预后一般也较好。系统性淋巴瘤也能向CNS蔓延,不过一般是至软脑膜而不是脑实质。Kaposi肉瘤虽有向脑转移的报道,但甚罕见。

HIV对神经系统的影响

有几种病似与HIV感染有更直接或更本质的联系,即AIDS痴呆综合征(AIDS dementia complex)和远端为主的感觉性多神经病。具体发病机制虽仍未详,但它们在HIV感染时的特殊性,非其他免疫抑制病人所能有,在某些AIDS痴呆综合征病人中,脑病毒感染也更明显,当然也是对这种论点的支持。脑损伤机制未定,与脑接触HIV虽在系统感染的早期,但AIDS痴呆综合征一般是晚期并发症有关,此时免疫缺陷情况与发生机会性感染时的情况相似(即$CD4^+$ T细胞一般<200甚至低得多)。脑增生性HIV感染限于巨噬细胞和相关细胞,但不涉及脑的"功能元件"如神经元,少突胶质细胞,星状细胞等(但后者可能合成调节蛋白,支持不完全性病毒感染)。这些令人困惑的现象,可能与以下情况有关:(1)晚期脑感染的发生,一般都需宿主免疫系统发生改变,对感染做出病态反应;(2)有神经病或神经毒性病毒"准种"(viral "quasi-species")存在,包括CCR5共同受体(coreceptor)的使用及其他病毒遗传因素;(3)病理性级联反应导致病毒引发的间接损伤。巨噬细胞感染似能使宿主产生一系列毒素,包括一氧化氮,昆克酸(quinclinic acid),以及通过细胞因子途径释出的其他毒素,有几种连同某些有信号或毒性作用的病毒产物一起,作用于N-甲基-D-天冬氨酸谷氨酰胺受体(现在主要关注的是由gp120和tat基因产物介导的效应)。以上各项联合作用,使病理过程得到扩增,最终导致神经细胞功能失常和凋亡(apoptosis)。

神经解剖与诊断

像其他神经系统疾病一样,AIDS病人的诊断也须从症状和体征的定位开始,因此涉及神经解剖分类问题(表414-2)。

脑膜炎和头痛

晚期HIV病可能见到几种软脑膜病,最重要的是新型隐球菌(*Cryptococcus neoformance*)感染(第383章)。此病可能亚急性起病,伴有头痛,恶心呕吐,意识错乱等症候,与非AIDS病人相似。但是有些病人起始症状可能很轻,只有轻微头痛和发热。CSF改变亦微,细胞甚少或无,葡萄糖和蛋白水平改变亦微或无。因此要放低腰穿门槛,CSF要常规检查隐球菌(如印度墨汁染色,隐球菌抗原测定,培养等)。初期治疗收效常佳,但仍须坚持长期治疗,至少须至系统免疫已因抗反转录病毒治疗而恢复。

AIDS流行早期,有过无菌性脑膜炎(aseptic meningitis)症候报道,急性经过,但也可能为较慢性病程。估计是HIV对软脑膜直接感染所致。但CSF中检出HIV和无症状性淋巴细胞增多频见,使人对这种综合征的真实性产生怀疑。前已提及的CSF基础性改变,也很难认为有头痛和CSF细胞增多的病人,就是患有某一不同综合征;CSF细胞数增多可能另有原因,也可能是混合的。但接受联合抗反转录病毒治疗的病人,CSF细胞数很少>10/μL,因此治疗情况可能有助于诊断。未做抗反转录病毒治疗的病人,可做试验治疗,看看对CSF细胞数有何影响。多数病人数周内细胞数增高就应大为减低或消失。

其他不很常见的脑膜病如脑膜淋巴瘤,结核性脑膜炎,脑膜血管性梅毒等,都与非AIDS病人的情况相似。还有很多情况也可能产生脑膜炎样症状,如脑

表 414-2

HIV-1 感染晚期并发症的神经解剖学分类

脑膜炎与头痛	**脊髓病**
隐球菌性脑膜炎	亚急性、慢性,进行性和"弥散"性
无菌性脑膜炎(HIV-1)	空泡性脊髓病
特发性"HIV-1 相关性"头痛	HTLV-1 相关性脊髓病
结核性脑膜炎(结核分枝杆菌)	急性、亚急性和节段性
梅毒性脑膜炎	横断性脊髓炎
淋巴瘤性脑膜炎(转移性)	水痘-带状疱疹病毒(带状疱疹)
弥散性脑病	硬脊膜外(内)淋巴瘤
意识存在	伴发多神经根病
AIDS 痴呆综合征	巨细胞病毒性(CMV)多神经根病
伴有唤醒抑制	**外周神经病**
代谢性脑病(单独或病情恶化的影响)	多神经病
弓形虫病("脑炎"型)	HIV-1 相关性远端感觉性多神经病
巨细胞病毒性脑炎	核苷类药物毒性神经病
疱疹性脑炎	自主神经病
局灶性脑病	与弥漫性浸润性淋巴细胞增多综合征相关的 CD8 细胞性神经病
亚急性	局灶性神经病和神经根病
脑弓形虫病	CMV 多神经根病
原发性 CNS 淋巴瘤	多发性单神经炎
进行性多灶性脑白质病	CMV-相关性恶变型
结核性脑脓肿(结核分枝杆菌)	早期良性血管病型
隐球菌瘤	与无菌脑膜炎相关的单神经病
水痘-带状疱疹病毒性脑炎	与淋巴瘤性脑膜炎或硬膜外压迫相关的神经病
疱疹性脑炎	**肌病**
急性	炎症性肌病
血管病(水痘-带状疱疹病毒性血管炎)	非炎症性肌病
	齐多夫定中毒性肌病

实质病中的弓形虫病(toxoplasmosis)和原发性 CNS 淋巴瘤,初期头痛也是重要症状。更常见的则是一种尚未确定病因的头痛。这种头痛虽尚未充分了解,但是发生在晚期 HIV 感染,有时可能成为病人的严重问题。有些病人的这种头痛可能与系统感染有关,有些则难以解释,故称**HIV 头痛**。

以局灶性表现为主的脑病

诊断脑实质病时,应先把主要表现为局灶性症状与体征的病变,与以更广泛性功能失常症候出现的情况区分开来。前者是皮质或皮质下脑区局灶性宏观损害(macroscopic lesions)引起轻偏瘫(hemiparesis),失语(aphasia),失用(apraxia),一侧感觉异常,视野缺损,共济失调等。前治疗时期最重要的局灶性脑病依序是脑弓形虫病(cerebral toxoplamosis),原发性 CNS 淋巴瘤,进行性多灶性脑白质病(PML)等。但自抗反转录病毒疗法广泛应用以来,都已少见得多,排序也有改变。至少部分是由于抗病毒疗法之外,还加用甲氧苄啶-磺胺甲恶唑(TMP-SMZ)预防,脑弓形虫病美国已极罕见,但在欧洲仍较常见,接触情况也较多。HIV 感染者中,原发性 CNS 淋巴瘤也比十年前大为减少。但在尚未接受抗反转录病毒治疗的病人中,这两种局灶性脑病仍在发生,一般都是未经药物治疗的病人。与此相反,PML 虽也减少,但仍能不时见到,甚至是在某些接受抗反转录病毒治疗的病人中。原因之一可能是由于发生 PML 时的 $CD4^+$ 计数可能高于其他局灶性脑病时($CD4^+$ T 细胞数 > 200/μL 时也能发生这种感染)。

虽然这 3 种主要局灶性损害都是亚急性发生,临床特征可能也难以区分,但也有一些过程差异(表 414-3)。脑弓形虫病一般进展最快(数日),PML 发展最慢(数周),而原发性 CNS 淋巴瘤的情况大致居中。三者都能引起类似的神经缺失征,但在相关表现上仍常不同。弓形虫病常兼有局灶性缺失和广泛性脑病,出现意识错乱或混浊,还可伴有发热与头痛。PML 则

表 414-3

脑弓形虫病、原发性 CNS 淋巴瘤和 PML 的临床和影像学特征

	临床发病			神经影像学特征		
	发展期	意识水平	发热	损害数	损害类型	损害部位
脑弓形虫病	数日	减低	常见	多发性	球形,环状增强	基底神经节,皮质
原发性 CNS 淋巴瘤	数日~数周	不定	无	1 至数个	不规则,稍增强	脑室旁白质
进行性多性化脑白质病	数周	存在	无	多发性	不增强,无质块效应	白质

与此不同,它的局灶性神经缺失不伴有广泛性脑功能失常,也没有系统性中毒症候。CNS 淋巴瘤如有明显质块效应(mass effect)或位于额叶或脑室旁深部区域,亦可引起比较广泛的意识障碍,但他们一般无发热,没有体质性症候。

局灶性症候出现后,就须由神经影像学检查,包括计算机断层摄影(CT),最好是磁共振成像(MRI),确定宏观病灶及其性质(表 414-3)。累及皮质和深部脑核(如丘脑,基底节)的多发性损害,周围水肿,高度提示弓形虫病。多数病例的弓形虫脓肿,都有环形对比增强。脑淋巴瘤也能出现类似神经影像,但损害数一般不多(可见损害一两个),常为比较弥漫或不很清晰的对比增强,并常位于脑室附近的白质中。在室管膜下和跨越胼胝体蔓延也是典型表现。PML 的特征是侵害白质,以皮质附近最为常见,无质块效应和对比增强。磁共振光谱法最利于诊断,但其应用仍在开发中。

局灶性脑损害的诊断,随着神经影像学特征的界定也在发展和提高,像弓形虫血清学检查价值就已有充分了解,CSF PCR 法检查病原体也已提出。有局灶性神经症候的病人,诊断步骤首先是作神经影像检查。如有质块性损害,下一步一般是对原发性脑淋巴瘤和弓形虫病作出鉴别。如弓形虫血清学检查阴性,而 MRI 显示淋巴瘤的典型损害,即应由 CSF 追查 EBV DNA 序列或做脑活检,不要迟延,以迅速启动治疗。如脑损害似更接近弓形虫病,血清学检查阳性,应即试用抗弓形虫治疗,数日内临床即可取得改善,神经影像亦可在 1~2 周内好转。除非面临脑疝威胁,不应给予皮质类固醇,因其对淋巴瘤和脑水肿的影响,能掩盖抗弓形虫治疗的更特异性影响。治疗无效或疑为另一病变,应做脑活检或其他诊断措施。PML 一般可由不断发展的神经功能失常和 MRI 上典型白质损害作出诊断。如需进一步落实,可以 CSF PCR 法检查 JC 病毒(这种情况下敏感性约 70%,特异性在 95% 以上),或作脑活检。

其他局灶性 CNS 病都不常见,但包括一些可治损害如隐球菌对脑的侵害,一般是在脑膜炎情况下发生的。水痘-带状疱疹病毒(VZV)能引起类似 PML 的失髓鞘性局灶性病变,以及脑血管炎和脑卒中。巨细胞病毒(CMV)偶可引起宏观损害,并有局灶性神经炎。单纯疱疹病毒也有引起局灶性神经缺失征的报道。所有这些除 VZV 相关脑卒中为亚急性过程外,都与较常见的机会性病变相似。

主要为非局灶性症候的脑损害

以比较广泛的脑功能失常而无局灶性症候出现的病变,又可分为意识清醒和减低两类。前者最重要的是 AIDS 痴呆综合征,以认知、运动(有时还有行为)功能失常为特征。

AIDS 痴呆综合征随免疫抑制的发展而增多和加重,但抗反转录病毒联合疗法有强烈预防作用。早期轻型病例一般表现为注意力不集中,思维敏锐度(mental agility)减低,故诉健忘和复杂思维能力减慢。病情更重时,认知障碍加剧,其他方面亦受累及,临床可见运动功能失常,步态不稳,手不能从事快速的精细运动。人格改变如冷漠,缺乏创意,或动作过多而激越。最严重时陷于完全痴呆境地,下身麻痹(paraplegia),缄默,可致病废。虽然 AIDS 痴呆综合征部分是排除诊断法,但由病人的刻板表现(stereotypy),一般是不难作出床边诊断的。神经影像学检查的典型改变是脑萎缩,MRI 可见中央白质(有时是基底节)弥漫性或斑片性信号增强。

个案经验明确显示:抗反转录病毒疗法能改变 AIDS 痴呆综合征。临床转归决定于发展的时间过程和治疗性干预。亚急性病变更易矫治恢复,而低活性或慢性病变可能只能制止发展并有所改善,但残余障碍仍将存在。由于经验有限,因此 AIDS 痴呆综合征如何处理为好,尚无共识。在尚无确切指导原则的情况下,我们建议首先给予高效联合疗法(一般用药 4 种以上);如有证据或病史提示可能存在耐药性,可按最高药敏性选药,如无禁忌,应选择一种以上对

CNS 透入性较好的药物,包括几种核苷类反转录酶抑制剂如司他夫定(stavudine),齐多夫定,阿巴卡韦(abacavir)等,非核苷类抑制剂如奈韦拉平(*nevirapine*),依非韦伦(efavirenz)等,以及茚地那韦(indinavir)及利托那韦(ritonavir)代谢强化。以上考虑有一个缺陷,即有关 CNS 透入资料都来自 CSF 研究,而它未必就能充分反映脑内透入情况和在受染脑细胞(主要是巨噬细胞)内的作用。

由于脑损害是间接途径引起的,因此 AIDS 痴呆综合征还可考虑加用其他疗法,即所谓辅助疗法。它是针对造成神经元功能失常或死亡的继发性毒性机制作用的。但在目前,这些疗法还没有一种能被充分肯定,仍须继续研究。好在是由 HIV 感染引起的病变,因此消除病毒复制是可能获益的。

AIDS 痴呆综合征病人的机敏性(alertness),相对于认知(cognitive)能力的缺失而言,保留尚好。这与 AIDS 病人因系统性疾病所致大多数代谢性脑病都不相同,举例来说,缺氧和脓毒症都常伴有一定程度的嗜睡和意识模糊,它与认知能力下降是平行的。同样,CNS 活性药物对机敏度和认知能力的影响也是偕同发生的。虽然这些代谢和中毒性病变可能单独发生,但也能使 AIDS 痴呆综合征加剧或暴露,从而兼具二者的特色。HIV 感染病人对精神安定药(neuroleptics)可能还更敏感,较低剂量时即可出现 Parkinson 型及其他运动障碍。

脑感染可致弥漫性脑功能障碍。最重要的病原是巨细胞病毒(CMV),但可能很难诊断。可疑症候如意识混浊,共济失调,眼球震颤,癫痫发作等,MRI 对比增强或室管膜衰减增加,也能支持诊断。确诊则是 CSF PCR 法检出 CMV 核酸序列。CMV 脑炎前,其他部位常先有 CMV 病,在免疫功能明显缺损时发生。虽然 CNS 弓形虫病的特征是引起局灶性神经症状与体征,但有些病例也可以弥漫性脑病为主。同样,CNS 淋巴瘤也能向深部组织浸润,影响认知和运动功能而局灶性病征并不突出。此外,1 型和 2 型单纯疱疹病毒也能引起亚急性非局灶性脑炎。

由于抗病毒疗法已使前述重大脑病的发生减少,因此有些医生怀疑已治病人是否存在 HIV 流行早期由于表现不典型而未被发现的病变,或有新的病症发生。表现不典型的发生机制之一就是抗反转录病毒治疗后免疫重建(immune reconstitution)的影响。此时宿主可能对该病原体做出特别强烈的亚急性免疫反应,而本来是不会有何反应的,因此引起严重炎症性脑功能失常。此型反应虽在其他情况下已被充分证实,能在 CNS 发生,但可能很少见到,特别是现在,病人往往在病程早期就已得到治疗。但医生仍须对此反应保持警觉,因为小心应用皮质类固醇加特异性抗微生物治疗可使病人获益。

脊髓病

AIDS 病人的最常见脊髓病是由病理学检查界定的血管性脊髓病(vascular myelopathy),它也被包括在广义 AIDS 痴呆综合征的临床范围内,因为它常同时伴有脑功能失常。此病一般是亚急性发生,逐渐发展,以共济失调和痉挛状态为特征的无痛性步履困难,此后常继以大小便困难,感觉症候不像步履障碍那样突出,除非同时还伴有神经病。患者不像横断性脊髓病(transverse myelopathies)那样,有明显的感觉或运动"平面",而是表现为远端大纤维性感觉缺失,深腱反射增强(但无神经病),并有 Babinski 征。抗反转录病毒治疗对这类 AIDS 痴呆综合征病人疗效如何,尚难肯定,笔者感觉是有些病人有效,有些则否。

另两种反转录病毒:1 型和 2 型嗜人 T 淋巴细胞病毒(HTLV-1 和 HTLV-2)也能引起类似脊髓病,涉危群体也与 HIV 相同,甚至可在同一病人身上同时发生。这些感染可由血清学检查诊断,除了在性行为和静脉接种的流行病学上重合外,在引起 CNS 病上,似无相互影响。从 CSF 检出抗病毒 IgG 抗体,有助于 HTLV-1 或 HTLV-2 脊髓病的诊断。今后还可以 PCR 法协助诊断。脊髓 MRI 无助于与脊髓空洞症(vacuolar myelopathy)的鉴别,常为阴性结果,病程久远者也只能见到脊髓萎缩。MRI 最宜用于表 412-2 中所载节段性脊髓病(segmental myelopathies)的检查和确定,特别是带状疱疹后常见的脊髓病,一般发生在受染皮节(dermatome)相当的脊髓平面或其附近。发生在脑的局灶性疾病,也能构成脊髓的局灶性病变。

末梢神经病

HIV 感染可能伴有几种神经病,包括多神经病(polyneuropathy)和局部神经病(表 412-2)。最常见的是一种有时称为 HIV 相关远端感觉性多神经病(DSPN),常见于晚期 HIV 感染,是以感觉神经为主的多神经病,起病时的 $CD4^+$ 细胞数水平可能高于 AIDS 痴呆综合征时。这种轴索神经病,感觉症状超过感觉运动性功能失常,病情不一,从无症状性感觉

阈增高到感觉异常和麻木,以至严重神经病性疼痛不等。后者以足趾或足底烧灼感开始,可能亚急性或缓渐上行至踝或踝上。虽与 HIV 有关,但发生机制仍未详,像 AIDS 痴呆综合征一样,估计也是细胞因子引起的损伤。但与 CNS 病不同,抗反转录病毒治疗不能使病情大为改善。治疗以止痛为主,可用加巴喷丁(gabapentin)或某些新抗惊厥剂,三环抗抑制剂,必要时可用麻醉性镇痛剂。

另一种临床表现极为类似的感觉性多神经病是某些核苷类抗反转录病毒药所致,如扎西他滨(zalcitabine),去羟肌苷(didanosine),司他夫定(stavudine)等。发生机制似与对线粒体代谢的影响有关,临床症候可能伴有乳酸中毒,但在诊断上尚未被确认为可靠的检查项目。剂量相关性神经病与 HIV 相关性多神经病临床鉴别不易,须由该病发生与药物治疗的时间关系来看,或看停药数周后病情的缓解。但肌电图及其他实验室检查不能帮助区分这些病变。除须停药外,其他治疗都与 HIV 相关性 DSPN 相同。

局灶性神经病方面,CMV 能引起一种罕见但甚严重的多神经根病(polyradiculopathy),一般以腰骶根处疼痛、软弱和感觉缺失开始,上行发展,多日后可达胸、颈根。CSF 常为以多形核为主的白细胞增多。迅速给予 CMV 联合药物治疗,收效极佳,可使发展停止,否则将会致死。CMV 还能引起一种多发性单神经炎(mononeuritis multiplex),常累及近端神经。此病是在 $CD4^+$ 减低时发生,须迅速给予治疗,甚至不待实验室检查落实病原,即须启动。此病须与一种比较良性和局限性的多发性单神经炎鉴别,后者能在 $CD4^+$ 计数较高时出现,可能是免疫病理机制引起的。

肌病

有几种类型的肌病(myopathy),可能见于 HIV 感染时。炎症和非炎症性肌病都有记载,轻重不一,轻的只是血中肌酸激酶的无症状性增高,重的可致严重近端软弱。皮质类固醇治疗下,炎症性多肌炎样症状可能好转。这些症候自抗反转录病毒治疗应用后,已比流行早期大为减少。

齐多夫定也能引起近端软弱和肌肉质量丧失。这种中毒性肌病似只在长期用药后发生,可能与药物对线粒体的影响有关。肌活检可见线粒体增多或异常。此症现在也比过去大为减少,也许是核苷类药物剂量较小的缘故。停药后临床常有改善。

推荐阅读

Berenguer J, Miralles P, Arrizabalaga J, et al, for the GESIDA 11/99 Study Group. Clinical course and prognostic factors of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis, 2003, 36: 1407 - 1052.

高效抗反转录病毒治疗进行性多灶性脑白质病的临床经过和预后因素的专题研究,观察病例中,1/3死亡,但幸存者约半数神经经功能已有改善。

Brew BJ. HIV Neurdogy. New York: Oxford University Press, 2001.

有关 HIV 神经病学的专著,对与 HIV 感染有关的神经病论述甚详,侧重临床方面的讨论。

Dore GJ, McDonald A, Li Y, et al, for the National HIV Surveillance Committee. Marked improvement in survival following AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. AIDS, 2003, 17: 1539 - 1545.

本文代表美国 AIDS 监测委员会提出的报告,证明自高效抗反转录病毒疗法推出以来,AIDS 痴呆综合征患者的中位数存活时间已由 11.9 月增至 48.2 月。

Gray F, Chretien F, Vallat-Decouvelaere AV, et al. The changing pattern of HIV neuropathology in the HAART era. J Neuropathol Exp Neurol, 2003, 62: 429 - 440.

高效抗反转录病毒疗法推出以来,HIV 神经病类型已发生改变:弓形虫病、巨细胞病毒脑炎和 HIV 脑炎减少,进行性多灶性脑白质病和非 Hodgkin 型淋巴瘤保持稳定,而带状疱疹脑炎及单纯疱疹病毒脑炎则在增多。

Keswani SC, Pardo CA, Cherry CL, et al. HIV-associated sensory neuropathies. AIDS, 2002, 16: 2105 - 2117.

复习 HIV 有关的感觉神经病,着重一般基础性讨论。

Price RW. Neurologic disease. In Dolin R, Masur H, Saag MS (eds). AIDS Therapy. 2nd ed. Philadelphia: Churchill-Livingston, 2003, pp 737 - 757.

AIDS 治疗专著中,有关神经病方面的论述,侧重诊断方法的介绍和讨论。

(王贤才 译;宁敏磊,方嘉庆 校)

第 415 章

HIV 感染(AIDS)的肺部表现

Laurence Huang

人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者常有呼吸症状,可能发生的多种肺病,有些与 HIV 相关,有些是非 HIV 相关性的(表 415-1)。与 HIV 相关的肺病包括机会性感染、肿瘤及其他肺病等。表 415-1 是美国 HIV 感染者的最常见肺病。但在世界其他地区,发生频度可能与此大相径庭。每种肺病都有典型临床和放射线表现,但不尽相同,并常有重合。本章将讨论 HIV 感染者肺病的基本诊断方法。

初步诊断

HIV 相关的机会性感染发生频度和这些感染亟须的及时治疗,常使初期诊断和处理集中在可能病原的鉴定和治疗上。但是 HIV 感染者也可能以 HIV 相关肿瘤及其他病变出现,加之 HIV 感染的有些危险因素如静脉注射毒品(IDU),也能引起肺病(如心内膜炎及脓毒性肺栓塞)。此外,HIV 感染者原先可能就有肺病(如哮喘),或发生与 HIV 感染无关的肺病(如肺栓塞),成为当前症状的发生原因。因此,正确处理临床问题,也要考虑到与 HIV 感染相关的非感染性肺病和非 HIV 相关性肺病,再来追索与 HIV 相关的机会性感染。

诊疗地点

病人就诊和检查地点,影响肺病的相对频度(表 415-2),这已为几份不同研究所肯定。美国 6 处对 1150 例以上 HIV 感染者所作历时 5 年的《HIV 感染的肺并发症》队列研究发现:以呼吸病到门诊就医的病人,上呼吸道感染和支气管炎实比细菌或耶氏肺囊虫(*Pneumocystis jiroveci*)(前称卡氏肺囊虫〈*P. carinii*〉)所致肺炎常见,但一般都无需住院,而后面这些病变大多是需住院治疗的。据旧金山综合医院统计,HIV 感染病人住院的最常见肺病是细菌性肺炎,其次是肺囊虫肺炎(肺孢子虫病),二者都比其他次常见病变如结核,肺 Kaposi 肉瘤(KS),新型隐球菌肺炎等常见。《HIV 感染的肺并发症》研究发现:应进行重症

表 415-1

HIV 相关肺病

机遇性感染			
细菌性	分枝杆菌性	真菌性	病毒、寄生虫性
肺炎链球菌	结核杆菌	耶氏肺囊虫*	巨细胞病毒
嗜血杆菌类	堪萨斯分枝杆菌	新型隐球菌	鼠弓形虫
铜绿假单胞菌	鸟型分枝杆菌复合菌组	荚膜组织胞浆菌	
金黄色葡萄球菌		曲霉类(特别是烟曲霉)	
肺炎克雷伯菌			

肿瘤和某些非感染性疾病		
肿瘤	淋巴增生性病变	其他病变
Kaposi 肉瘤	非特异性间质性肺炎	肺动脉高压
非 Hodgkin 型淋巴瘤	淋巴细胞性间质性肺炎	慢性阻塞性肺病
		结节病
		免疫重建综合征

* 感染人类的肺囊虫(肺孢子虫)即耶氏肺囊虫(前称卡氏肺囊虫)。

表 415-2

HIV 感染者肺病诊断方法和线索

接诊地点

诊所或门诊:URI > 急性支气管炎 > 细菌性肺炎 > 肺囊虫肺炎

医院:细菌性肺炎 > 肺囊虫肺炎 > 结核 > 肺 Kaposi 肉瘤

重症监护病房:肺囊虫肺炎 > 细菌性肺炎

CD4$^+$细胞计数

见表 415-3

病人背景

HIV 传播发生在:

MSM:Kaposi 肉瘤发生率↑

IDU:细菌性肺炎、结核发生率↑

烟民:细菌性支气管炎、细菌性肺炎、COPD、RB-ILD、支气管源性癌等发生率↑

旅游和居留地:注意地方性真菌病、结核病风险

用药背景和预防情况

原有病变复发概率↑:细菌性肺炎,肺囊虫肺炎,真菌性肺炎

预防/维持疗法可使发病概率↓:肺囊虫肺炎,真菌性肺炎,结核(如 PPD +)

症状和体征

呼吸道症状:特别是咳嗽(有痰或干咳)和症状持续时间

症状提示肺外或播散性病变

胸部体检:局灶或非局灶性

体征提示肺外或播散性病变

实验室检查

白细胞计数:增高;或虽正常,但比原先基线增高:细菌性肺炎

血清乳酸脱氢酶增高:非特异性,但为肺囊虫肺炎的典型所见

动脉血气分析:非特异性,但可用于预后和处理抉择(如肺囊虫肺炎住院和是否须用皮质类固醇)

胸部影像检查

见表 415-4

COPD = 慢性阻塞性肺病;IDU = 静脉注射毒品者;MSM = 男 - 男性行为;PPD = 纯化蛋白衍生物(HIV 感染者 PPD 硬结≥5 mm 即可认为阳性);RB-ILD = 呼吸性细支气管炎 - 间质性肺病;URI = 上呼吸道感染。

护理的病人中,最常见肺病是肺囊虫肺炎,其次是细菌性肺炎。

门诊或医院所在地理位置,可能也会影响到不同诊断的频度。如在特定地理区位的特定群体中,分枝杆菌和地方性真菌性肺炎是重点考虑对象。在流行区内,荚膜组织胞浆菌和粗球孢子菌居最常见感染之列,但在旧金山综合医院,这样的病例一年不过数例。

CD4$^+$细胞计数

CD4$^+$细胞计数仍不失为提示 HIV 感染病人发生特定机会性感染或肿瘤的最佳指标,也是诊断检查的必须项目。很多 HIV 相关肺病主要发生在病人 CD4$^+$细胞计数降至某一范围以下时,如 CD4$^+$细胞计数在该范围以上则只偶见(表 415-3)。但也能在无免疫缺陷背景时发生的病变例外,包括细菌性肺炎,结核,非 Hodgkin 型淋巴瘤等。HIV 感染病人 CD4$^+$细胞计数任何水平时都可能发生这些病变,但在 CD4$^+$细胞计数低时更易发生。如有一项研究指出:CD4$^+$细胞计数 $< 200/\mu L$ 的 HIV 感染者,比 CD4$^+$细胞计数 $> 500/\mu L$ 者发生细菌性肺炎的风险高出 5.5 倍。不仅如此,随着 CD4$^+$细胞计数的减低,细菌性肺炎合并菌血症(特别是肺炎链球菌)发生率以及结核分枝杆菌感染合并肺外或播散性病变的发生率增加,都是有重要诊断意义的特征。

CD4$^+$细胞计数 $<200/\mu L$ 时,肺囊虫和新型隐球菌肺炎都须重点考虑。美国卫生研究院临床中心指出:49 例诊断为肺囊虫肺炎的病人中,46 例(94%)CD4$^+$细胞计数 $<200/\mu L$。多中心 AIDS 队列研究也证明:进入研究的 HIV 感染者 CD4$^+$细胞计数 $<200/\mu L$

表 415-3

HIV 相关肺炎时 CD4$^+$细胞计数范围

任何 CD4$^+$细胞计数

细菌性肺炎(最常见如肺炎链球菌,嗜血杆菌类)

结核分枝杆菌肺炎

非 Hodgkin 型淋巴瘤

非特异性间质性肺炎

肺动脉高压

慢性阻塞性肺病

CD4$^+$细胞计数 $<200/\mu L$

肺囊虫肺炎

新型隐球菌肺炎

CD4$^+$细胞计数 $<100/\mu L$

铜绿假单胞菌或金黄色葡萄球菌性肺炎

鼠弓形虫肺炎

肺 Kaposi 肉瘤

CD4$^+$细胞计数 $<50/\mu L$

鸟型分枝杆菌复合菌:常与播散性病变有关

荚膜组织胞浆菌:常与播散性病变有关

粗球孢子虫:常与播散性病变有关

曲霉(最常见为烟曲霉)性肺炎

巨细胞病毒肺炎:常与播散性病变有关

的,发生肺囊虫肺炎的风险几乎为进入时 $CD4^+$ 细胞计数 >200/μL 者的 5 倍。HIV 感染与肺并发症研究组报告发生肺囊虫肺炎的 145 例中,95% 都发生在 $CD4^+$ 细胞计数 <200/μL(CD4 细胞中位数 =29/μL)的病人。

$CD4^+$ 细胞计数 <100/μL 时,诊断铜绿假单胞菌(铜绿假单胞菌)(*Pseudomonas aeruginosa*)、金黄色葡萄球菌和鼠弓形虫(*Toxoplasma gondii*)所致肺炎和肺 Kaposi 肉瘤(KS)发生渐多。另据一份由支气管肺泡灌洗(BAL)诊断的 64 例 HIV 感染者肺弓形虫病统计,平均 $CD4^+$ 细胞计数是 40/μL,82% 病例 <50/μL,只有 4% 计数 >200/μL。另据报道,一组由支气管镜检查诊断的 168 例肺 KS 中,$CD4^+$ 细胞中位数 19/μL,68% 病例的 $CD4^+$ 细胞计数都在 50/μL 以下,只有 4% 在 200/μL 以上。

最后,当 $CD4^+$ 细胞计数 <50/μL 时,非结核性分枝杆菌(鸟型分枝杆菌复合菌组)、地方性(荚膜组织胞浆菌,粗球孢子菌)和非地方性(曲霉类)真菌和巨细胞病毒等所致疾病的重要性也渐增加。这些疾病常以肺外或播散性病变出现,成为临床的主要表现。很多病人都无呼吸道症状,胸片亦常正常。有一份复习 72 例 HIV 感染并有播散性组织胞浆菌病的报道指出:有呼吸道症状的 53%,胸片正常的 43%。

病人背景

病人个人和医疗资料也不乏重要诊断线索,有助于特异性诊断(表 415-2)。

HIV 传播类别和卫生习惯

病人 HIV 受染类别和有关卫生习惯,也能影响各种 HIV 相关和非 HIV 相关性肺病的发生频度。如 HIV 相关性 KS 几乎只见于与男子有性行为的男子(MSM)。有静脉注射毒品(IDU)史的 HIV 感染者发生细菌性肺炎和结核的,比无 IDU 史的 HIV 感染者多。不仅如此,IDU 及其他违禁药品癖好者还能发生各种非 HIV 相关性肺病如与心内膜炎有关的脓毒性肺栓塞,肺滑石病 - 间质性肺病,呼吸抑制继发吸入性肺炎,药物性肺水肿等。

吸烟的 HIV 感染病人发生各种与吸烟有关的呼吸道病的风险,可能高于一般群体。HIV 感染者中烟民发生细菌性支气管炎和细菌性肺炎的,也比 HIV 感染者中非吸烟和已戒烟者多,特别是在 $CD4^+$ 细胞计数 <200/μL 时。不仅如此,有长期吸烟史的 HIV 感染者可能以慢性阻塞性肺病(COPD)或呼吸性细支气管炎(respiratory bronchiolitis)所致症候前来就诊。至于 HIV 感染本身是否与肺癌发生风险增加有关,则仍有争议,不过 HIV 感染者中的肺癌,大多是从有吸烟史的病人中报道的。

旅行和居留

到有粗球孢子菌、荚膜组织胞浆菌或马氏青真菌(*Penicillium marneffei*)等真菌流行地区旅行或居留,是发生接触、感染和最终发病风险的重要决定因素。HIV 感染病人如无此病史,就不会接触和感染因而也不会发生这类疾病。但在非流行区工作的医生,如发现病人临床表现提示某种地方性真菌感染,就应注意了解居住和旅游史。

在某些地区和某些群体中,结核病更为常见。在结核流行度较高国家出生或到这类国家旅行,以及无家可归或曾被监管的病人,接触结核分枝杆菌的风险也较高。结核菌素皮试阳性(HIV 感染病人以硬结≥5 mm 为阳性),特别是近期阳转的,发生结核的风险增加。

医疗背景和预防

很多与 HIV 有关的机会性感染都能复发,患者现有的临床症候可能就是原有肺病的复发所致(表 415-2)。细菌性感染就常复发,由于发现 HIV 感染病人中,细菌性肺炎常见并常复发,因此复发性肺炎(12 个月内复发≥2 次)也被列为 AIDS 界定条件(AIDS-defining condition)。不仅如此,细菌性肺炎反复发生,还能损伤气道或致气道扩张,从而更易发生细菌感染。以前有过肺囊虫肺炎的病人,复发风险亦高,特别是当 $CD4^+$ 细胞计数一直 <200/μL 时。如通过治疗已使 $CD4^+$ 细胞计数 >200/μL,肺囊虫预防即可停止。●●同样,以前有过隐球菌病、球孢子菌病(coccidioidomycosis)或组织胞浆菌病的病人,复发风险也高。纯化蛋白衍生物(PPD)阳性而无活动性结核症候的病人,应按隐性结核感染治疗,否则将使病人处于发生结核病的高危境地。HIV 感染病人如能遵守医疗方案,可使发病概率减低,否则即有复发之虞。

临床症候与诊断(表415-2)

症状

HIV感染的肺并发症研究组证明:呼吸道症状是HIV感染病人的常见症状,$CD4^+$细胞计数减低时症状增多。在这项研究中,据12 000次以上常规访视统计,有咳嗽症状的27%,呼吸困难为23%,发热9%。$CD4^+$细胞计数<200/μL病人,这些症状发生更多。

一般说来,呼吸道症状都是非特异性的。所有与HIV有关的肺病,都可以咳嗽,气促,胸膜炎样胸痛等出现。但是各种肺病也都有其典型表现,而这些症状的特定方面也可能有提示某一特异诊断的作用。举例来说,如病人诉述咳嗽,就要注意了解是有脓痰还是干咳。很多医院中两种最常见的HIV相关性肺病是细菌性肺炎和肺囊虫肺炎,细菌性肺炎病人大多都以咳嗽咯脓痰前来就诊,而肺囊虫肺炎病人则大多是干咳无痰。有一项研究指出:咳嗽有痰病人为细菌性肺炎的,比无此症状的病人高出2.5倍。这份研究还指出:干咳无痰病人为肺囊虫肺炎的,比无此症状者高出2倍。症状经历时间也有提示作用。肺炎链球菌和嗜血杆菌类所致细菌性肺炎,特征是急性起病,症状历时3~5日。与此相反,肺囊虫肺炎病人则常为亚急性起病,症状历时一般2~4周。早期一份对49例HIV感染病人肺囊虫肺炎所作研究,症状中位数时间是28日。因此,HIV感染病人如$CD4^+$细胞计数<200/μL(因而两类肺炎都有可虞),而诉咳嗽咯脓痰,症状历时数日,则提示细菌性肺炎。反之,如无脓痰,症状已历时数周,则高度提示肺囊虫肺炎。如临床症候为混合性,则可能为双重感染(肺囊虫及细菌性肺炎)。

体质性症状如发热,盗汗,体重减轻等,可能提示系统性或播散性疾病。发热,消瘦,可能是分枝杆菌和真菌播散性病变的唯一表现,也可能是非Hodgkin型淋巴瘤的B类症状。

如有肺外症状,对特异诊断也常有提示作用。虽然HIV感染病人可能同时有多种疾病偕发,但很多与HIV相关的肺病都有重要肺外症候,提示肺外情况。举例来说,一位$CD4^+$细胞计数<200/μL的病人如有呼吸道症状和头痛,应想到新型隐球菌肺炎和脑膜炎。实际上,虽然肺是隐球菌的侵入门户,但很多病人都无肺病症状或症状轻微,只能由肺外症候提示诊断。如有一项病例分析中,106例新型隐球菌感染病人中,84%是以脑膜炎出现,有咳嗽、气促的不到1/3(31%)。

体征

HIV感染病人发生肺炎时,一般都有发热、心动过速和呼吸加速。血压下降常提示暴发性病变(即细菌性败血症〈bacterial septicemia〉)。动脉血氧定量常显示氧饱和度减低,可对病情轻重做出估计。运动性氧饱和度减低据报告是提示肺囊虫肺炎敏感指标。

肺检查可能提示呼吸症状发生的病因。细菌性肺炎病人,肺检查常为提示实变的局灶性改变,或有胸水。与此相反,肺囊虫肺炎病人肺检查多为正常,少数有吸气性捻发音。有哮喘史的病人发生喘息,提示病情加剧,而长期吸烟者呼吸音减弱,可能提示肺气肿。此外,肺检查异常也可能是非肺源性病因,如S3奔马律时伴随的啰音和颈静脉压增高,病因可能出于心脏。

其他体检所见,对呼吸系统症状的病因可能也有提示作用。HIV病人如有肺病,并有意识状态的改变,而$CD4^+$细胞计数<200/μL,提示新型隐球菌并有神经系统受累。局灶性神经症候并有肺病的病人,可能为鼠弓形虫脑炎合并肺炎。皮肤黏膜KS损害可能提示肺内亦有Kaposi肉瘤。但皮肤和黏膜没有KS损害,不能排除脏器(包括肺)内有明显损害的可能。如一项由支气管镜检查诊断的168例肺KS病例研究中,15%并未先有或同时伴有皮肤黏膜Kaposi肉瘤。有皮肤新损害的病人,皮肤可能有播散性病变。腹部检查肝脾大,提示播散性分枝杆菌或真菌病,或为非Hodgkin型淋巴瘤。

实验室检查

实验室检查能为肺病诊断提供重要线索(表415-2)。HIV感染病人实验室检查一般都有很多异常,但都非特异性,或与肺病无关。对肺病诊断有用的检查项目如全血计数,白细胞(WBC)计数与分类,血清乳酸脱氢酶(LDH)和动脉血气(ABG)分析等。这些检查还是用于预后评估的指标,也是以后复查时的基数。系列检查对任何治疗效果不佳和虽经适当治疗病情仍在恶化的病人都有帮助。

白细胞计数

细菌性肺炎病人,WBC 常增高并示左移。WBC 基数低于正常范围的病人,增高可能只是相对的。HIV 感染病人中性粒细胞缺乏时,更易发生细菌和某些真菌(如曲霉类)感染。

血清乳酸脱氢酶

肺囊虫肺炎病人,血清 LDH 常增高。但其他肺病(细菌性肺炎与结核病)和非肺病时亦可增高。已发表的研究资料大多认为,血清 LDH 对因肺囊虫肺炎而考虑住院的病人极为敏感,其中有些人已因急性呼吸衰竭而在机械通气中。报道敏感度最低的,是到急诊室就医的门诊病人。这些情况提示肺囊虫肺炎的病情轻重和病人类别影响这项检查的诊断敏感性。尽管在诊断上存在一定缺陷,但 LDH 增高程度仍被证明与预后和疗效相关。肺囊虫肺炎病人初查血清 LDH 明显增高,或虽经治疗血清 LDH 仍不断攀升,都提示预后不良。

动脉血气分析

像任何病人一样,有明显肺病的 HIV 感染病人,动脉血气(ABG)分析也常有改变。血氧减低,肺泡与动脉氧差增加,低碳酸血症(hypocarbia)及呼吸性碱中毒等,都是非特异性改变,但 ABG 分析则有预后意义,肺囊虫肺炎病人是否需要住院,是否须以皮质类固醇辅助治疗,亦可借鉴。

肺影像和功能检查

胸片

胸片是 HIV 感染病人肺病检查的基础。由于这些肺病都有典型放射线征,故可使诊断范围缩小,提示诊断思路(表 415-4)。

细菌性肺炎现在是美国很多医疗单位 HIV 感染者中的最常见肺病。3 份大系列 HIV 相关性细菌性肺炎病例分析都得出类似结论,即最常鉴定到的病原体是肺炎链球菌,嗜血杆菌,铜绿假单胞菌。HIV 感染病人细菌性肺炎的典型胸片所见与非 HIV 感染者相似,即局灶性、区段性或大叶性实变(图 415-1)。但是这类改变仍以肺炎链球菌性肺炎时较多,嗜血杆菌和社区获得性铜绿假单胞菌时较少。复习 1981—1990 年间所有 HIV 感染者肺炎球菌性肺炎的英语论文和摘要,发现 3/4 细菌性肺炎胸片上都以区段性、肺叶或多叶性实变出现。有一项研究指出:21 例 HIV 感染病人的肺炎球菌性肺炎中,67% 为经典性大叶性肺泡性改变,10% 为弥漫性肺泡性改变。另一项研究指出 34 例 HIV 感染者的流感嗜血杆菌肺炎的情况也与此相似;在这项研究中,局灶性和弥漫性大叶浸润为 74%。但是另一份 12 例 HIV 感染病人嗜血杆菌肺炎的报道则指出临床和放射线征表现可能与肺囊虫肺炎无异。患者诉咳嗽干咳,呼吸困难,症状中位数时间 4 周。所有病人都表现为两侧间质或混合性间质性肺泡浸润,与肺囊虫肺炎相似。但另一项 16 例 HIV 感染者铜绿假单胞菌肺炎的研究发现:15 例(94%)肺炎是社区获得性的,入院时 50% 病例胸片可见空洞性浸润,另 19% 为肺浸润,以后也形成空洞。铜绿假单胞菌性肺炎易发空洞性浸润的特点,在另一项 58 例 HIV 感染病人合并铜绿假单胞菌感染的研究中也已注意到,患者中 25 人为肺炎,其中 24% 为空洞性肺炎。因此如有空洞,提示假单胞菌(铜绿假单胞菌)比肺炎球菌及嗜血杆菌的可能性更大。

结核也有多种放射线征,包括肺上区浸润,常有空洞形成(图 415-2);肺中、下区实变有如细菌性肺炎(图 415-3);粟粒或结节性损害;胸水及胸内淋巴结病等。具体以何改变出现,与 $CD4^+$ 细胞数有关。



图 415-1 HIV 感染者胸片,$CD4^+$ 细胞数 $>200/\mu L$,左肺舌叶实变。痰和血培养都有肺炎链球菌生长。(Laurence Huang,MD 及 Chin Tang Huang,MD 惠赠)。

表 415-4

部分肺病时的胸片典型所见*

肺病	作者(年份),病例数	分布(%)	胸片类型(%)	相关发现(%)
细菌[†]	Selwyn(1998),99	局灶性(71%) 弥漫性(29%)	大叶性(54%) 间质性(17%) 结节性(10%)	空洞(1%) 胸水(7%) 淋巴结病(2%)
结核杆菌 CD4$^+$ ≥400/μL	Abouya(1995),30	粟粒性(0%)	空洞(10%) 无空洞(44%)	胸水(3%) 淋巴结病(0)
结核杆菌 CD4$^+$200~399/μL	Abouya(1995),36	粟粒性(6%)	空洞(44%) 无空洞(44%)	胸水(11%) 淋巴结病(14%)
结核杆菌 CD4$^+$ <200/μL	Abouya(1995),45	粟粒性(9%)	空洞(29%) 无空洞(58%)	胸水(11%) 淋巴结病(20%)
耶氏肺囊虫	Delorenzo(1987),104	双侧(95%) 弥漫性(48%)	间质或混合性(88%) 肺泡性(12%)	囊肿(7%) 蜂窝样损害(4%)
新型隐球菌	Batungwanayo(1994),37	弥漫性(76%)	间质或混合性(76%) 肺泡性(19%) 结节/小结性(5%)	空洞(11%) 淋巴结病(11%) 胸水(5%)
巨细胞病毒	Salomon(1997),18	正常(35%)	网状颗粒性(33%) 肺泡性(22%) 结节性(11%)	空洞(11%) 囊肿(6%) 胸水(33%) 淋巴结病(11%)
巨细胞病毒	Rodriguez-Barradas (1996),17	双侧(71%) 单侧(29%)	间质性(82%) 肺泡性(18%)	胸水(12%)
鼠弓形虫	Rabaud(1996),43	正常(23%) 双侧(58%)	间质性(53%) 结节性(16%)	胸水(7%) 气胸(2%)
Kaposi 肉瘤	Gruden(1995),76	正常(3%) 双侧(96%) 弥漫或中下肺野(92%)	支气管壁增厚 +/- 融合(95%) 结节性(78%)	KerleyB 线(71%) 胸水(53%) 淋巴结病(16%)
非 Hodgkin 型淋巴瘤	Eisner(1996),38	正常(3%)	结节性(40%)或肿块(24%) 大叶性(40%) 网状(24%)	空洞(3%) 胸水(44%) 淋巴结病(21%)

* 胸片所见因很多因素(包括病情轻重和预防用药)而差异明显。

† 胸片典型改变视细菌种属而不尽同(详见正文)。

一般说来 CD4$^+$ 细胞数远逾 200/μL 比 CD4$^+$ 细胞数 <200/μL 的病人,更易出现肺上区浸润和空洞形成。CD4$^+$ 细胞数 <200/μL 病人可能或更易出现肺中、下区受累或弥漫性病变,也更易伴有胸内淋巴结病。有人复习 111 例 HIV 感染者结核病胸片,发现 CD4$^+$ 细胞数由 ≥400/μL 降至 <200/μL 时,空洞性浸润的病例数明显减少,而非空洞性浸润和胸内淋巴结病的病例则随 CD4$^+$ 计数的减低而明显增多。因此诊断 HIV 感染者结核的关键是了解病人 CD4$^+$ 细胞数,以及在该 CD4$^+$ 水平时哪种类型改变更易发生。

肺囊虫肺炎病人的典型改变是两侧间质性网状或颗粒性阴影(图 415-4)。阴影常为对称性,病情严重时为弥漫性。据一项 104 例 HIV 感染病人肺囊虫肺炎的大型研究报道,87.5% 病例是以间质性(75%)或混合性间质肺泡性(12.5%)改变出现,其余为肺泡性改变。此外,7% 为薄壁囊肿(肺膨出,pneumatoceles),4% 为蜂窝样损害。浸润为双侧性(98%),累及全肺的病例有 48%。重要的是这项研究是在广泛进行肺囊虫预防前完成的,还有几项报道是研究接受喷他脒(pentamodine)雾化吸入预防病人的放射线征,发现典型改变以肺上区为主,类似结核。不过这种肺上区为主的改变,也能见于从未接受喷他脒雾化吸入的病人,此型改变(网状,颗粒性)提示肺囊虫肺炎的作用比分布类型更为重要。

与结核相似,新型隐球菌肺炎也能以不同胸部放射线征出现。虽然最常见的放射线征是两侧间质网状浸润(类似肺囊虫肺炎),但肺隐球菌病也能以肺泡或结节性改变出现,以及薄壁囊肿或空洞,结节,肿块,胸内淋巴结病,胸水等。

肺 KS 的典型改变是两侧中心或肺门周围分布的阴影(图 415-5);线样密度、小结、胸水等也常见。有一项 76 例 HIV 感染病人的肺 KS(支气管镜诊断,

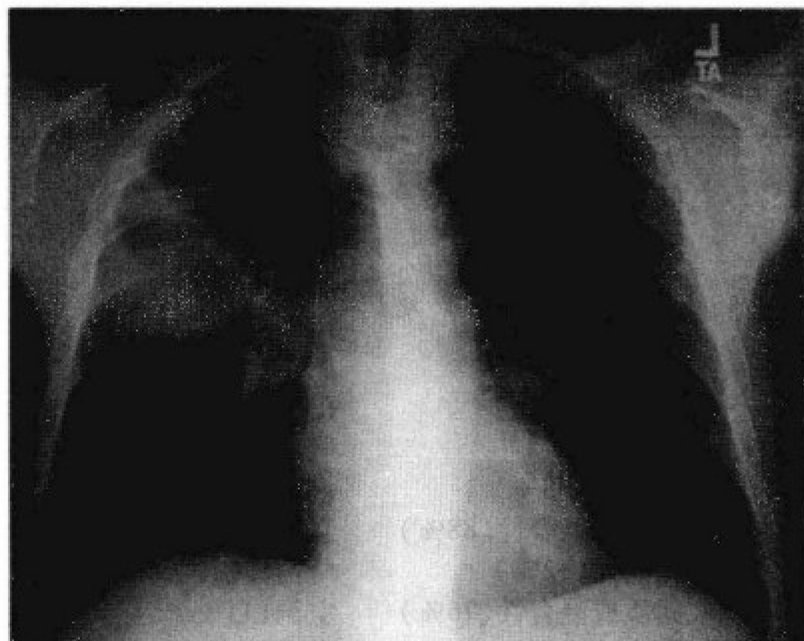


图 415-2 HIV 感染者胸片,患者 CD4⁺细胞数 >200/μL,可见右肺上叶浸润,并有空洞形成。痰抗酸杆菌染色阳性,多次痰培养都有结核杆菌生长。

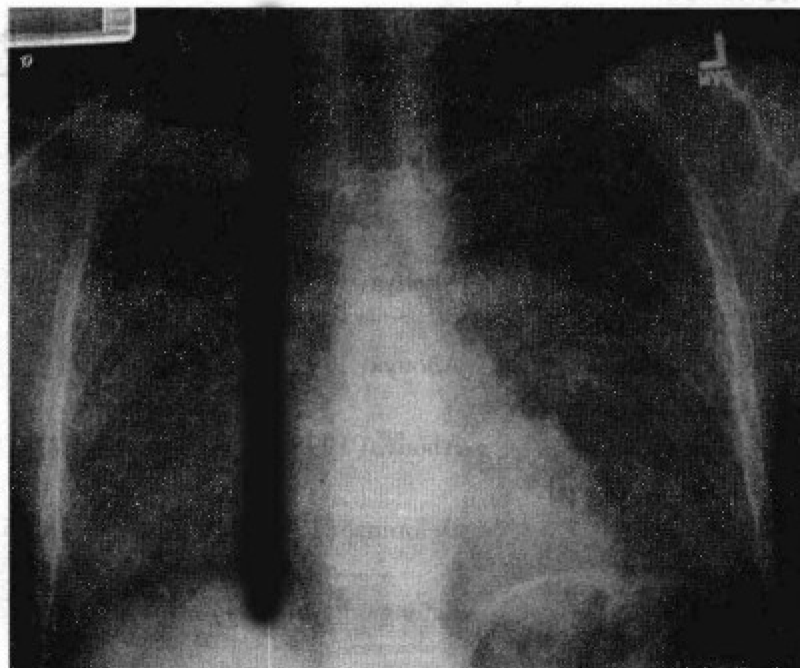


图 415-4 HIV 感染者胸片,CD4⁺细胞数 <200/μL,图为肺囊虫肺炎的典型双侧网状颗粒性阴影。支气管镜检查及支气管肺泡灌洗液检查发现耶氏肺囊虫。

并由 BAL 排除感染性微生物)研究报告指出:95% 胸片都有支气管旁成套(peribronchial cuffing)和铁轨样阴影(tram track opacities),伴有或不伴有更广泛的肺门周围融合阴影的各为 45% 和 50%。胸片上小结节(50%)或结节性阴影(28%)约见于 78% 病例,KerleyB 线 71%,胸水 53%。有 KerleyB 型或胸水而未同时伴有肺实质性改变的情况则未见到。16% 病例有肺门或纵隔淋巴结肿大,这种改变常以计算机断层摄影(CT)时更易看到。

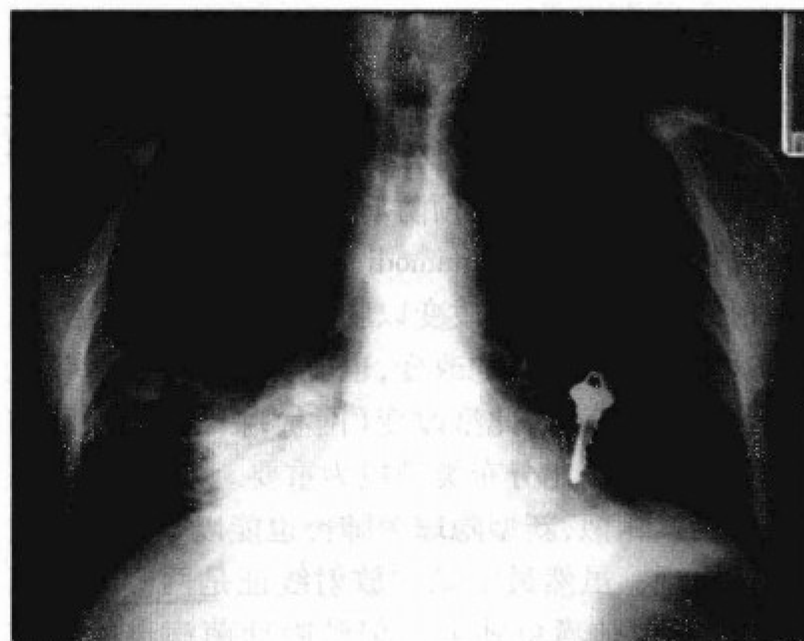


图 415-3 HIV 感染者胸片,患者 CD4⁺细胞数 <200/μL,可见右下肺实变和支气管充气显影。痰培养有结核杆菌生长,对利福平单项耐药。此例诊断结核的关键是了解病人 CD4⁺细胞数,并知这类病人的结核可以此型改变出现。

胸部 CT

胸部 CT 检查肺病之有无及其特征和程度,比胸部 X 线检查更为敏感。但 CT 扫描在多数情况下实无必要,因为根据临床和胸片所见,常已提示某一单项诊断或主要须予考虑的少数几项诊断。但 HIV 感染者也有一些特殊临床情况,胸部 CT 扫描可能起到极大作用。据著者经验,高分辨度 CT(HRCT)对临床

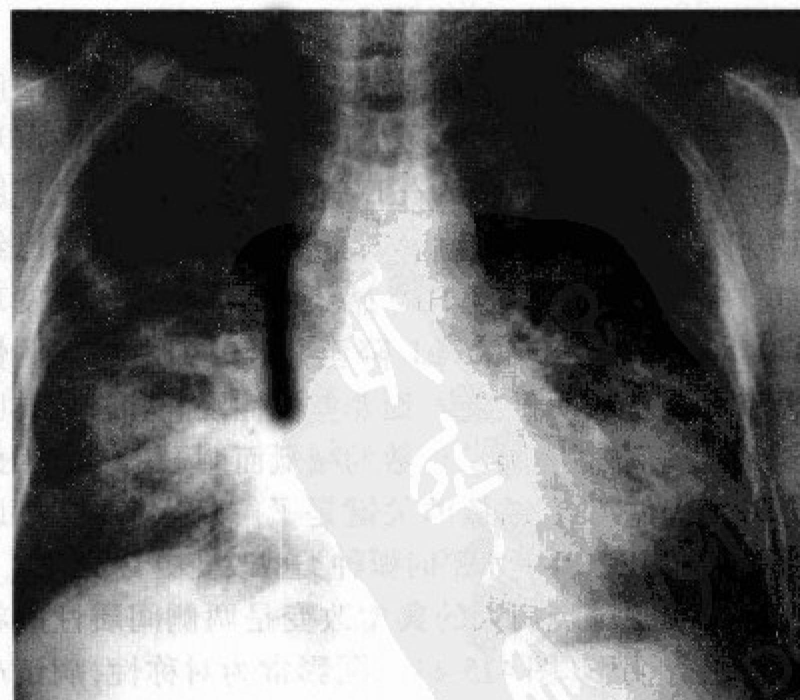


图 415-5 HIV 感染者胸片,CD4⁺细胞数 <100/μL,Kaposi 肉瘤在两肺中下区,并以中心性分布为主。患者皮肤黏膜无 KS 损害,诊断是由支气管镜检查时,发现气道有典型紫红色 Kaposi 损害作出的(图 415-7)。

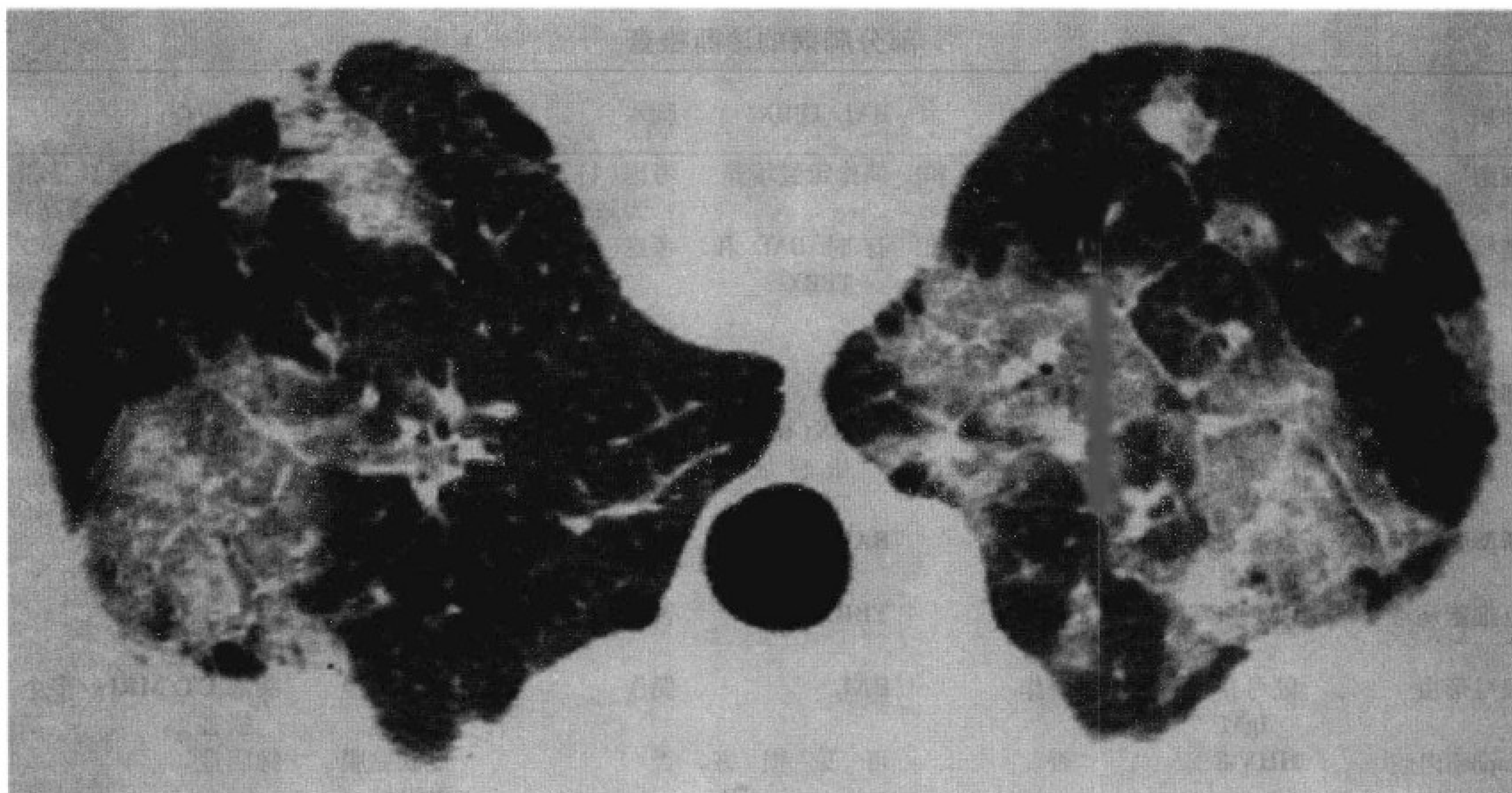


图 415-6 HIV 感染者的胸部高分辨度 CT(HRCT)扫描。患者 $CD4^+$ 细胞数 <200/μL,胸片正常。因临床疑有肺囊虫肺炎(PCP),故作 HRCT,可见 PCP 的典型斑片状毛玻璃样阴影。诱生痰检查发现耶氏肺囊虫。

疑为肺囊虫肺炎而胸片正常或无改变的病例,诊断意义极大,这种情形在报告的病例中约占 39%。在临床疑为肺囊虫肺炎的情况下,只是由于胸片正常或无改变而放弃,可能酿成灾难性后果。当然临床症状提示肺囊虫肺炎而胸片正常或无改变的病人,大多是没有病变的。让这些人接受支气管镜检查或经验性肺囊虫治疗(不无毒性)也是不当的。这些病例应由敏锐的随访检查,确定哪些病人需作进一步诊断检查,哪些需要经验性治疗,当然同样重要的是,哪些病人无需介入性检查,也无需肺囊虫治疗。而胸片 HRCT 扫描就可用于这样的检查,因为胸片正常的肺囊虫肺炎病人,HRCT 扫描时可能看到斑片状毛玻璃样阴影(GGO)(图 415-6)。GGO 虽非特异性,很多肺病都能见到此型改变,但如无 GGO,则肺囊虫肺炎存在的可能微乎其微。

胸片发现多个肺结节性改变的病人,胸部 CT 对诊断可能也有提示作用。如主要为直径 <1 cm 的小结,小叶中心性分布,则高度提示机会性感染;如以直径 >1 cm 的结节为主,则提示肿瘤。如小结直径大多 <1 cm,有胸内淋巴结病,特别是低衰减时(这是 CT 的另一用途),则可能是分枝杆菌(或真菌)病。如结节直径大多 >1 cm,并在支气管血管周围增厚,则会诊断肺 KS。

HIV 感染病人还可以播散性分枝杆菌或真菌病出现。这些病人胸片所见肺实质受累甚微或无,而 CT 则能发现胸内淋巴结病,如为低衰减,则高度提示这类感染。此外,CT 还能用于引导诊断操作,如支气管镜检查,CT 导向胸部穿刺,手术操作等。

镓-67

镓-67(Ga-67)扫描已是 HIV 相关肺病最常用的核医学检查技术。疑为肺 KS 而不能做支气管镜检查或未能由此发现支气管内膜 KS 损害的病例,镓扫描极为实用,因为不同于机会性感染、非 Hodgkin 型淋巴瘤和淋巴细胞性间质性肺炎(LIP)等,KS 是镓阴性的。因此 HIV 感染的 MSM 病人如有皮肤黏膜 KS,胸片提示肺 KS,则阴性镓扫描证明只有肺 Kaposi 肉瘤。已知肺 KS 病人发生进行性呼吸症状,胸片所见恶化,镓扫描肺摄取增加,则提示合并机会性感染,须立即进行检查和处理。

肺功能检查

肺功能检查可用于 HIV 感染病人呼吸症状的评估。

表 415-5

部分肺病的诊断检查

肺病	血清学检查或血培养	痰	BAL/TBBX	胸水	其他重要部位	建议检查
细菌[†]	**血培养**(特别是肺炎链球菌)	**革兰染色和培养**	偶作定量培养	考虑(特别是疑为脓胸时)		**WBC**↑(可能只是相对于基线的增高)
结核杆菌	**血培养**	**AFB 涂片和培养**	有时 BAL 和 TBBX	考虑(w/活检)	淋巴结 肝 脾 骨髓	
耶氏肺囊虫	否	**诱生痰检查**	**BAL +/- TBBX**(视本院敏感度而定)	偶作		**HRCT-GGO, PFT, DLco**↓,镓摄取↑,O_2 饱和度/运动↓
新型隐球菌	**血清 CRAG**[‡] **血培养**	偶作	**BAL**	偶作	CSF 皮肤	
巨细胞病毒	**CMV-PCR?**	否	**TBBX**	否	视网膜 胃肠道	
鼠弓形虫	鼠弓形虫 **IgG, IgM**	偶作	**BAL**	偶作	中枢神经系统	**头部 CT/MRI**w/多个损害
Kaposi 肉瘤	**HHV-8**	否	可见损害 +/- TBBX	否	皮肤黏膜 淋巴结 胃肠道	镓阴性
非 Hodgkin 型肉瘤	否	否	**TBBX,针刺活检**	细胞学	结外病变	

* 黑体为常用首选项目,其他为首选项目未能诊断时考虑项目。

[†] 很多肺病以重要肺外部位受累出现,并以此为主要临床表现。如诊断是由其他部位作出的,有时仍可根据肺的典型表现而想到肺病。

[‡] 孤立性隐球菌肺炎血清 CRAG 可能阴性。

AFB = 抗酸杆菌;BAL = 支气管肺泡灌洗;CRAG = 隐球菌抗原;CSF = 脑脊液;CT = 计算机断层摄影;DLco = 一氧化碳弥散量;GGO = 毛玻璃样阴影;HHV-8 = 人疱疹病毒 8 型(Kaposi 肉瘤病毒,KS-HV);HRCT = 高分辨度 CT;MRI = 磁共振成像;PFT = 肺功能检查;TBBX = 经支气管活检;WBC = 白细胞计数。

如病人诉干咳和呼吸困难而胸片正常,则由肺量测定(spirometry)可能诊断气流受阻,支气管扩张剂常能收效。肺囊虫肺炎病人肺功能检查常发现限制性通气缺陷,肺容量减低,气流增加。此外,一氧化碳弥散量(DLco)也是肺囊虫肺炎的敏感但非特异性指标,DLco 正常,肺囊虫肺炎诊断几乎无可能。有一项研究指出,80 例肺囊虫肺炎病例,胸片正常或无著变再作 DLco,诊断率达 97% 以上。重要的是:胸片正常或无著变时,DLco≤75% 预期值的敏感性为 90%(特异性为 53%)。

DLco 虽能用于有症状病人的检查,但不能用作筛查项目,如用于无症状者早期肺囊虫肺炎的筛查。64 例 DLco 比基线值减低 20% 以上,但无新发呼吸症状,胸片亦无新改变的病例,经诱生痰、支气管镜或临床随机检查,皆未发现其他任何机会性感染。此外,像所有病人一样(HIV 感染病人也许更应如此),由于临床和放射线改变不一,作肺功能检查前,应先注意排查结核。

诊断检查

疑有肺病的 HIV 感染病人,检查时应先对表 415-1 中所列肺病谱有一全面考虑。取得周密病史和体检并经适当检验和胸部影像检查后,就要根据某一(最多是几个)可能诊断,开出特异性检测项目,给予适当治疗。以下将就部分诊断检查作一简述(表 415-5)。

血培养

血培养可用于细菌、真菌和分枝杆菌检查。由于肺炎链球菌是细菌性肺炎的最常见病原,而 HIV 感染者的肺炎球菌性肺炎又常伴有菌血症(特别是 $CD4^+$ 细胞数 < 200/μL 时),故疑为细菌性肺炎病人都应做血培养。如为阳性,血培养对诊断即为特异性,在抗生素耐药性不断增多的时代,加作药敏试验的重要性,也是怎么强调也不算过分的。结核和很多

真菌性肺炎可能以肺外或播散性病变出现,而呼吸症状甚微或无,胸片也可能正常。因此疑为结核或真菌感染特别是 $CD4^+$ 细胞数 <200/μL 时,一般都应作分枝杆菌和真菌血培养。

血清学检查

血清隐球菌抗原(sCRAG)诊断隐球菌血症(cryptococcemia)和隐球菌性脑膜炎极为敏感,sCRAG 阴性,实际上隐球菌性脑膜炎的诊断即可排除。但是 HIV 感染病人的孤立性隐球菌性肺炎,sCRAG 可能阴性。如一项 37 例 HIV 感染者隐球菌性肺炎的研究报道指出,作过 sCRAG 检查的 26 例中,只有 8 例阳性(31%)。但是 sCRAG 对隐球菌感染的特异性极高,假阳性罕见,但可能见于贝氏毛孢子菌(*Trichosporon Beogelii*)感染时。因此一切疑为隐球菌病的患者,都应检查 sCRAG;如为阳性,应检查感染波及程度(即腰穿检查脑膜炎),如 sCRAG 阴性,而病人有呼吸症状或胸片有改变,应对肺再作一次检查(支气管镜检查及 BAL)。但隐球菌病时,反复测试 sCRAG 效价无何意义。

与 sCRAG 相似,荚膜组织胞浆菌多糖抗原(HPA),也是诊断播散性组织胞浆病的敏感试验。但轻型和局限性病变时,HPA 试验可能阴性。抗原可由血液和其他体液(包括 BAL)中检出,但以尿检测最为常见,疑为组织胞浆菌病时,应取尿送检。在适当临床情况下,阳性结果即表明荚膜组织胞浆菌感染。但 HPA 试验阳性的病人,还需做适当真菌培养(血培养),因为马氏青真菌(*Penicillium marneffei*),皮炎芽生菌(*Blastomyces dermatitidis*)和巴西副球孢子菌(*Paracoccidioides brasilliensis*)等真菌病原体可致假阳性结果。系列 HPA 试验的一项最重要用途是诊断复发性病变,因能测得 2 单位增长。

与 HIV 相关的鼠弓形虫脑炎大多都是潜伏感染再活化造成的。对中枢神经系统弓形虫病的研究证明:约 97% 病人弓形虫 IgG 阳性,还有 IgM 阳性,但百分数较低。另一项对 64 例 HIV 感染并有肺弓形虫病的病人所作研究,以前有过血清学检查结果的病例中,92% 为弓形虫 IgG 阳性,另有 5% 诊断弓形虫病时,血清转化(IgA,IgM,IgG 都已检出,而过去是阴性)。因此虽然弓形虫 IgG 阳性只能说明过去感染,不能证明是急性弓形虫病,但 IgM 阴性,是可以否定弓形体虫的可能的。

痰

细菌性肺炎病人大多咳嗽。这些病人适当留痰作革兰染色,可以提示细菌性肺炎诊断和可能病原。虽然美国胸科学会(ATS)和美国传染病学会(IDSA)都没有为 HIV 感染病人的社区获得性细菌性肺炎的处理,专门提出指导原则,但也没有证据表明他们的痰涂片检查和培养须有不同的诊断考量。也就是说,所有疑为社区获得性细菌性肺炎病人,在痰革兰染色和培养方面的要求,对 HIV 感染病人也是完全适用的。

痰抗酸杆菌(AFB)涂片和培养,是诊断肺结核和其他非结核性分枝杆菌性肺炎的基础。送检 AFB 的痰样(无论自行咯出还是诱生的),最好连续留取 3 日,早晨咯出的痰更好。已有几项研究指出:HIV 感染病人痰 AFB 涂片和培养检查结核病的敏感性,与一般群体相似。两项大系列报道中,痰 AFB 涂片检查结核分枝杆菌的敏感性是 50% ~60%;以播散性病变就诊时,痰 AFB 涂片敏感性高得多(90%)。这些研究中,有一项研究报道还指出:痰 AFB 涂片阳性病人百分数,胸片正常和胸片异常组并无不同。因此所有疑为结核病的患者,即使无呼吸道症状,胸片亦无异常,都应送 3 份痰标本作 AFB 涂片和培养。AFB 涂片阳性病人,就应认为是结核病并予适当治疗,同时等待培养或直接 DNA 扩增探针检查结果。3 次痰 AFB 涂片检查阴性病人,虽然仍有可能由培养或临床与影像检查发现结核病,但是这样的病人发生传播的可能性很小,因此可以解除呼吸隔离(如为住院病人)。虽然痰 AFB 培养结核杆菌一次阳性结果,可以诊断结核病,但如为非结核性分枝杆菌如堪萨斯分枝杆菌(*Mycobacterium kansasii*)或鸟型分枝杆菌复合菌组(*M. avium* complex)阳性,就不能这样认定。因为这些病人的痰培养阳性,可能由于移生(colonization),是否已引起肺内病变,须由临床、影像和微生物学检查等资料综合考虑。

肺囊虫肺炎病人大多干咳无痰,检痰须作诱导。诱生痰须在设计合理的室内进行,以减少传染性微生物的传播。痰诱导是诊断肺囊虫肺炎的敏感方法,早期研究敏感性 55%,荧光抗体试验推出后,已达 95%。已发表的研究报告,来自世界各地不同城市,所用染色技术也有多种。有 3 项研究还注意到预防性喷他脒雾化吸入和未作此处理的病例,在诱生痰检查肺囊虫肺炎的敏感性上并无不同。还有一项研究指出:无论是初次发生还是再次发生肺囊虫肺炎,诱生痰检查的敏感性都无不同。以上情况提示:诱生痰

可用于很多临床不同情况，而其成功也不只限于少数特定单位，特定染色方法，未作预防处理，或特定临床情况。采用诱生痰检查的单位，可使支气管镜检查减少。如一项4年中诊断的992例HIV相关性肺囊虫肺炎的研究指出：992例中800例(80%)是由诱生痰诊断的，其余是由支气管镜检查。由诱生痰诊断的某些细菌、分枝杆菌、真菌和寄生虫性肺炎，还提示有细菌性支气管炎或支气管肺炎存在。近来研究以聚合酶链反应(PCR)法检查非介入性呼吸道标本(即口咽洗液或漱液)，所得结果也很令人振奋。这些以PCR为基础的检查方法虽不失为敏感的诊断技术，但特异性似不如常规显微镜检查，因为它从临床无肺囊虫肺炎的病人中也能得到阳性结果。不过这些检查目前应用还只限于科研单位。因此无条件单位疑为肺囊虫肺炎时，仍应以诱生痰开始检查。

痰的检查和培养，有时也可用于真菌性肺炎的诊断，包括新型隐球菌，荚膜组织胞浆菌，粗球孢子菌等，虽然这方面的经验不如结核和肺囊虫时，但侵袭性曲霉病，非结核性分枝杆菌(如堪萨斯分枝杆菌)性肺炎以及鼠弓形虫和其他寄生虫(如粪类圆线虫〈*Strongloides stercoralis*〉)肺炎等，不在这类检查之列。

支气管镜检查

支气管镜检查(bronchoscopy)是诊断HIV相关肺病的主要方法。一般来说，任何肺病如病情需要及时作出准确诊断，疑为肺KS病人，虽经介入性较小检查(如痰)诊断仍未明确的病人，以及对假定病原体进行经验性治疗未能收效的病人等，都应考虑支气管镜检查。

支气管镜检查+BAL，是诊断肺囊虫肺炎的“金标准”，也是未能取得诱生痰或其敏感性低时最先考虑的诊断方法。很多研究指出单是BAL诊断肺囊虫肺炎的敏感性就在95%~98%以上。我们在旧金山综合医院对疑为肺囊虫肺炎而诱生痰检查阴性的病例，是作支气管镜+BAL检查。4年来诊断的992例肺囊虫肺炎，只有2例(0.2%)是单由经支气管活检(TBBX)诊断的。但这不是说TBBX检查肺囊虫肺炎不敏感，而是说明大多数肺囊虫肺炎都能由其他介入性较小(诱生痰)或风险较低(BAL)方法作出诊断。但是BAL检查的敏感性，可能存在单位差异；BAL和TBBX有互补性，故应兼用。

支气管镜检查是诊断隐球菌肺炎的重要方法，特别是病变只限于肺时。如一项研究指出：33例HIV感染病人因隐球菌肺炎作过BAL液培养，27例(82%)阳性，这与另一份27例HIV感染者因肺隐球菌病而作BAL液培养中，23例(85%)阳性的结果是相似的。这项研究中，2例BAL培养阴性病例BAL CRAG阳性，另2例为胸膜隐球菌病，由胸水培养和胸水CRAG作出诊断。

支气管镜检查通览气管各处，是诊断肺KS的首选方法。如能见到典型KS损害(图415-7)，无需再作支气管内膜和经支气管活检。但未见到KS损害，不能排除气道更远端有此损害的可能，也不能排除KS对肺实质的累及。这类病人有时可由TBBX作出诊断。

支气管镜+BAL，可能诊断结核杆菌(加用TBBX可使诊断效果更高)、荚膜组织胞浆菌、粗球孢子菌和鼠弓形虫等肺炎。但曲霉和巨细胞病毒肺炎确诊须作支气管镜检查+TBBX(或其他活检技术)。同样，活检也是诊断非Hodgkin型淋巴瘤肺病的重要技术。

其他技术

任何HIV感染病人如有胸膜渗漏证据，而其他试验检查不能作出诊断，或有脓胸可能，应考虑诊断



图415-7 HIV感染者气管内典型Kaposi肉瘤损害。$CD4^+$细胞数<100/μL。同时进行的支气管肺泡灌洗还发现肺囊虫肺炎。

性胸腔穿刺。多数情况下,非 Hodgkin 型淋巴瘤都能由胸水培养或细胞学检查作出诊断。但如有胸水并疑为结核,加作胸膜活检可使诊断更为提高。

CT 导向胸腔穿刺也是部分病人的重要而实用的诊断技术。HIV 感染病人如有肺实质局灶性损害(最常见的如肺外周结节或肿块),非支气管镜所能到达,CT 导向穿刺就很适用。据一项对32 例 HIV 感染病人所作这项检查的研究,27 例由此得到确诊。纵隔肿块或淋巴结病时,应考虑纵隔镜检查(mediastinoscopy)。视频协助胸腔镜手术也是适选病人的重要技术。

有时虽经以上各种检查,HIV 感染病人的肺病仍未得到明确诊断。这类病人应考虑开放性肺活检,但结果也难预期。开放性肺活检常能取得重要新信息,但因病情过重,新信息也难转化为治疗效益而使患者生命得到改善。

非感染性并发症

HIV 感染病人呼吸道症状的检查和处理常侧重在机会性感染的及时诊断和处理上,但有几种非感染性并发症也须在此讨论。

KAPOSI 肉瘤

有 Kaposi 肉瘤(KS)的 HIV 感染病人,绝大多数都是 MSM。有临床症状的肺 KS 发生在 $CD4^+$ 细胞数减低时,但气管支气管 KS 损害可能见于 $CD4^+$ 细胞数较高的病人。因其他原因进行支气管镜检查时而被发现。有肺 KS 的病人,皮肤黏膜大多也有此损害。

肺 KS 的典型症候是干咳,呼吸困难,偶有发热。胸痛和咯血较少。症状常已发生数周或数月,但也可能进展迅速而与机会性感染的情况无异。前已提及,肺 KS 的典型表现是两侧中下肺野阴影,中心或肺门周围分布。胸片的典型改变是线状阴影(支气管壁增厚),大小不一的结节或结节性损害,KerleyB 线,胸水,胸内淋巴结病等。胸部 CT 常能见到在支气管血管周围分布的小结。

肺 KS 一般由支气管镜检查作出诊断。如有典型支气管内膜微紫红色扁平或稍阜起的损害,结合临床表现,即足以诊断肺 KS(图 415-7)。胸片提示肺 KS 的病人,大多是在气管隆凸(carina)水平以下见到支气管内膜 KS 损害。但在气道可见范围内未见损害,不能排除更远端气道病变,也不能排除肺实质、胸膜和淋巴结受累。如临床高度怀疑肺 KS,但未见支气管内膜损害,应考虑 TBBX 以资确诊。有相当一部分肺 KS 病人尚伴有机会性感染,故在肺 KS 检查的同时,还可对机会性感染进行检查评估。

非 HODGKIN 型淋巴瘤

HIV 感染病人的非 Hodgkin 型淋巴瘤,大多广泛播散,累及淋巴结外组织。常见结外受累部位如肝,脾,骨髓,脑膜,胃肠道等,胸内受累的病人较少。但也有个别病例,肺是唯一受累部位。非 Hodgkin 型淋巴瘤患者,$CD4^+$ 细胞数不一,中位数约 100/μL,75% 病人都在 50/μL 以下。

肺受累的最常见症状是咳嗽和气促,胸膜炎样胸痛和咯血发生较少。典型 B 类症状如发热,出汗,体重减轻等,也是常见症状。胸片上肺实质的最常见改变是多发性结节性阴影或肿块,大叶性浸润,弥漫性间质性浸润等。有时能见到孤立性结节或肿块。胸水是最常见影像改变,可见于 40% ~70% 病例,无肺实质病时亦可出现。这些病人中,约 60% 都有肺门和纵隔淋巴结病。

诊断非 Hodgkin 型淋巴瘤,须在细胞学检查或活检样本中,发现恶性淋巴细胞。孤立性胸内病损时应作支气管镜检查和活检,或 CT 导向细针穿刺。其他选项还有纵隔镜检查,胸腔镜检查,开放性肺活检等。有胸膜渗漏的病人,常能由胸水细胞学检查及活检作出诊断。

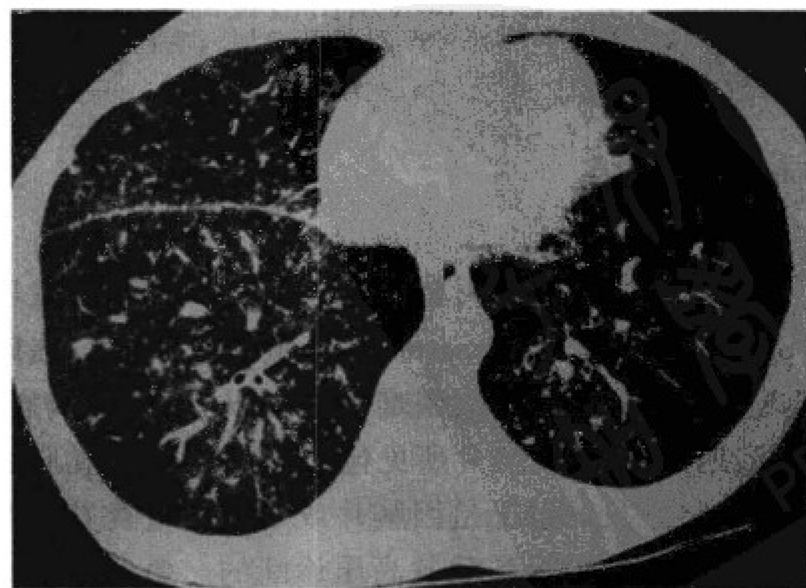


图 415-8 HIV 感染者的胸部高分辨度 CT 扫描,$CD4^+$ 细胞数 <200/μL,经支气管活检诊断为淋巴细胞性间质性肺炎。

非特异性间质性肺炎

HIV 病人中,非特异性间质性肺炎(nonspecific interstitial pneumonitis;SNIP)亦有报道,发生率不一。由于它是组织学诊断,因此发生率决定于诊断检查时所做活检频度。NSIP 症状包括呼吸困难,干咳,发热等。这些临床表现与肺囊虫肺炎无异。但 NSIP 可以在 $CD4^+$ 细胞数 > 200/μL 时出现,而肺囊虫肺炎则很少如此。NSIP 的胸部影像表现亦无特异性,常与肺囊虫肺炎相似,而且像肺囊虫肺炎一样,胸部影像也可能是正常的。如有一项 NSIP 研究指出:36 例中,44% 胸片正常。胸片上最常见的改变是胸水,肺泡浸润,结节等。肺功能检查弥散量常减低。NSIP 诊断须由组织学检查证实,并须排除其他病因。

淋巴细胞性间质性肺炎

与 HIV 相关的淋巴细胞性间质性肺炎(lymphocytic interstitial pneumonitis;LIP),最突出的特征是年龄对本病发生的影响。LIP 是儿童常见的 AIDS 界定性诊断,成人则罕见。LIP 的症状是发展缓慢的呼吸困难,干咳,发热等,与机会性感染无异。胸片所见亦非特异性,一般表现为两侧网状结节性"间质性"浸润,以肺下带为主。肺门或纵隔淋巴结病亦偶见,也许可借此区分 LIP 与肺囊虫肺炎。肺功能检查常为限制性通气缺陷,弥散功能减低。胸部 CT 扫描可见 2~4 mm 小结,常在支气管血管周围,或为弥漫性 GGO(图 415-8)。镓扫描可见弥漫性肺摄取,亦与肺囊虫肺炎无异。诊断 LIP,须由活检的组织学检查证实。

肺动脉高压

HIV 感染病人中,有很多原发性肺动脉高压(primary pulmonary hypertension)散见于文献。临床典型表现是进行性呼吸困难,少数病人为干咳,胸痛,晕厥或接近晕厥。胸片所见包括心脏扩大,肺动脉突出等。最常见的情况是因胸片或心电图检查发现右室肥大而最初提示肺动脉高压诊断的。患者应全面检查继发病因,包括心脏(左室衰竭,心脏瓣膜病)和肺(COPD,复发性肺栓塞)的相关病变。

慢性阻塞性肺病

HIV 感染者能患各种肺病,阻塞性肺病亦在其中。文献报道和研究都提示:HIV 感染者中烟民发生肺气肿的风险,可能高于 HIV 感染者中非烟民和有免疫功能缺损的烟民。除吸烟外,反复发生肺机会性感染,最终也可能发生慢性支气管炎和支气管扩张。HIV 感染者的阻塞性肺病,诊断和处理都与免疫活力正常病人相同,包括必要时皮质类固醇吸入等。

结节病

HIV 感染病人中,结节病(sarcoidosis)已有数例报道。临床和放射线表现,诊断及皮质激素治疗下的临床经过等,都与非 HIV 感染者中结节病相似。

免疫重建综合征

高效抗反转录病毒联合疗法的应用和以后免疫功能的改善,也能引起几种有重要临床意义的综合征。有趣的是,有关这方面的例证中,有些病人应用抗反转录病毒疗法可使病情暂时加剧,而有些病人的病情改善,似乎受惠于这种治疗。还有些病人因抗反转录病毒治疗而发生由宿主介导的肺病。

启用适当抗结核治疗后,结核病的临床症状和体征及胸部放射线征暂时加剧,已是人们熟知的现象。这些矛盾现象估计是抗结核性反常反应(paradoxical reactions)加强所致,只需持续治疗,即可消失。HIV 感染伴有结核,同时接受抗反转录病毒和抗结核疗法的病人,发生病情反常加剧的似更增多。如有一项研究指出:接受双重治疗的 HIV 感染合并结核的病人,36% 出现反常反应,只作抗结核治疗的病人是 7%,而未伴有 HIV 感染的结核病人为 2%。另一项研究发现接受 HIV 和 TB 双重治疗的 HIV 感染并有结核的病人中,45% 在系列胸片中显示暂时加剧。放射线征加剧的表现是:发生新的肺实质病或原有病变加剧的 32%,胸内淋巴结病加剧或有新发的 23%,胸水加剧或新发的 19%。反常反应须由排除法诊断。有 HIV 感染并有结核的病人如疑有反常反应,还须通过全面检查,确定是否由于耐药性或病人未遵嘱服药,致使结核确有发展,以及是否同时存在机会性感染等问题。

与结核病的情况相似,HIV感染病人同时接受HIV和机会性感染治疗,包括重要肺病原体如肺囊虫、隐球菌治疗时,也有发生反常反应的报道。

与机会性感染时的反常反应不同,KS损害(包括肺KS)在抗反转录病毒治疗下,未经特异性化疗,亦常取得临床缓解,个别病例甚至完全消失。

机会性感染病人在常规抗机会性感染治疗外,加用抗反转录病毒治疗是否有利(或因反常反应而可能有害),大致还是一个尚未解决的问题。近来的回顾性研究提示:病情危重的HIV感染病人应用高效抗反转录病毒疗法,存活率可能提高。考虑到机会性感染所致呼吸衰竭,死亡率仍甚可观,因此这个问题对HIV相关肺炎特别重要。

免疫功能改善,在发生宿主介导的肺病上可能也有作用。抗反转录病毒治疗后发生的结节病和类结节病,已有数起报道。还有对禽抗原的过敏性肺炎,只有在抗反转录病毒治疗下病人免疫功能得到改善后才会发生。今后随着HIV感染病人接受高效抗反转录病毒疗法的增多,宿主免疫反应在发病机制中起重要作用的疾病,估计也会随之增多。

A 级论证文献

❶Ledergerber B, Mocroft A, Reiss P, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who have a response to antiretroviral therapy, Eight European Study Group. N Engl J Med, 2001, 344:168 – 174.
抗反转录病毒治疗收效的HIV感染病人停止卡氏肺囊虫肺炎预防疗法的研究。

❷Lopez Bernaldo de Quiros JC, Miro JM, Pena JM, et al. A randomized trial of the discontinution of primary and secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia after highly active antiretroviral therapy in patients with HIV infection. N Engl J Med, 2001, 344:159 – 167.
HIV感染病人高效抗反转录病毒治疗后停止一期和二期卡氏肺囊虫肺炎预防疗法的随机试验。

推荐阅读

Beck JM, Rosen MJ, Peavy HH. Pulmonary complications of HIV infection. Report of the Fourth NHLBI Workshop. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 164:2120 – 2126.
HIV感染肺并发症综述。

Jasmer RM, Gotway MB, Creasman JM, et al. Clinical and radiographic predictors of the etiology of computed tomography diagnosed intrathoracic lymphadenopathy in HIV infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr, 2002, 31:291 – 298.
HIV感染病人CT诊断的胸内淋巴结病最常见病因是淋巴瘤和机会性感染。

Kaplan JE, Masur H, Holmes KK. Guidelinus for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons——2002. Recommendations of the U. S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. MMWR Recomm Rep, 2002, 51:1 – 32.
美国公卫署和传染病学会为HIV感染者预防机会性感染制定的指导原则。

Morris A, Creasman J, Turner J, et al. Intensive care of human immunodeficiency virus-infected patients during the era of highly active antiretroviral therapy. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 166:262 – 267.
高效抗反转录病毒疗法推出以来,HIV感染病人存活率提高,部分实因非AIDS相关病因而住院的百分数增加。

Morris A Wachter RM, Luce J, et al. Improved survival with highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients with severe *Pneumocystis carinii* pneumonia. AIDS, 2003, 17:73 – 80.
HAART可使伴有严重卡氏肺囊虫肺炎的HIV感染病人转归改善。

Rimland D, Navin TR, Lennox JL, et al. Prospective study of etiologic agents of community-acquired pneumonia in patients with HIV infection. AIDS, 2002, 16:85 – 95.
作者等的前瞻性研究证明:HIV感染病人社区获得性肺炎,卡氏肺囊虫仍为常见病原,但还有很多病人的病原体未能鉴定到。

(王贤才 译;宁敏磊,方嘉庆 校)

第 416 章
AIDS 的胃肠症候

John G. Bartlett

胃肠道是人类免疫缺陷病毒(HIV)感染临床表达的特别常见部位,也是晚期病人机会性感染和抗反转录病毒药物及其他药物胃肠并发症的重要发病部位。几乎所有机会性感染都是在 $CD4^+$ T 细胞数 < 200/mm^3 时发生的,而在抗反转录病毒治疗取得免疫重建后,几乎都能收到良好效验。

口腔损害

口腔念珠菌病(oral candidiasis)即"鹅口疮"(thrush),80% ~90% 晚期 HIV 感染病人的某个时期都能见到,一般为白斑状,氢氧化钾(KOH)制片可见酵母型和假菌丝(pseudohyphae)。口疮常无症状,也可能诉说口痛、咽下困难和味觉改变。一般由视诊即能作出诊断。治疗为局部用药(如制真菌素〈nystatin〉,克霉唑〈clotrimazole〉锭剂),口服咪唑类药物,顽固性重型病例静脉注射两性霉素 B(amphotericin)。由于复发率高,常须持续局部用药或服用咪唑类药物。

口腔毛状白斑(oral hairy leukoplakia)是带白色纤丝状突起的白斑,一般在舌,常与口疮混淆。口腔毛状白斑一般无症状,但有些病人可诉疼痛或声音改变,有症状病人,阿昔洛韦(acyclovir)治疗常能收效。单纯疱疹病毒(HSV)常引起疼痛性口腔损害,有典型疱疹,基底潮红,破溃即成溃疡。疱疹性口腔损害一般群体亦常见,但晚期 HIV 感染者病情更重,持续也更久。治疗一般口服阿昔洛韦,泛昔洛韦(famciclovir)或伐昔洛韦(valacyclovir),重病例可能须以阿昔洛韦静脉注射,如对本品耐药,可注射膦甲酸(forscanet)。主要易与阿弗他溃疡(口疮溃疡,aphthou sulcers)混淆,后者病因不详,似以局部或系统应用沙利度胺(thalidomide)或皮质类固醇收效最佳。

Kaposi 肉瘤亦可累及口腔,一般为腭部的典型微紫色阜起性损害,但亦可见于口腔任何部位。大多无症状,有症状的损害照射、激光或长春碱(vinblastine)注射一般有效。

牙周病及牙龈炎或牙周炎相对常见,治疗为局部应用氯己定(chlorhexidine;Peridex)或系统服用甲硝唑(metronidazole)。

食管炎

晚期 HIV 感染并有鹅口疮的病人如有咽下困难或疼痛,一般皆为念珠菌性食管炎(*Candida* esophagitis),多数病人都以氟康唑(fluconazole)经验性治疗。食管炎其他病因还有食管溃疡,最常见病原是巨细胞病毒(CMV)或阿弗他溃疡,少数是单纯疱疹所致(表 416-1)。症状不典型和氟康唑治疗未效的病例,应作内镜检查。有些病例是由对氟康唑耐药的念珠菌所致,须静注两性霉素 B。单纯疱疹可用阿昔洛韦。更昔洛韦(ganciclovir)对 CMV 有效。阿弗他溃疡最好系统应用皮质类固醇或沙利度胺。

胃损害

获得性免疫缺陷综合征(AIDS)病人常有胃酸缺失,次常见损害是 Kaposi 肉瘤和机会性感染。胃对药物常不能耐受,特别是齐多夫定(zidovudine),利托那韦(ritonavir),去羟肌苷(didanosine),茚地那韦(indinavir),沙奎那韦(saquinavir),大环内酯类(macrolides),甲氧苄啶-磺胺异噁唑(TMP-SMZ),喷他脒(pentamidine)等。症状如恶心呕吐,食欲不振,上腹疼痛等,停用病因药物后,一般立即消失。

表 416-1

HIV 感染的食管并发症

病原体	发生率*(%)	CD4 细胞数/mm^3	临床特征	诊断	治疗
念珠菌属	50~70	<200	吞咽痛,鹅口疮,弥散性疼痛,通常不发热	通常经验性治疗,内镜检查可见白斑	氟康唑
巨细胞病毒(CMV)	10~20	<50	吞咽痛,局灶痛,通常不发热	溃疡活检可见 CMV 包涵体	更昔洛韦或伐昔洛韦
单纯疱疹病毒(HSV)	2~5	<200	吞咽痛,口腔 HSV 病变常见,通常不发热	溃疡活检可见 HSV 包涵体	阿昔洛韦
特发性	10~20	<300	吞咽痛,局灶痛,通常不发热	溃疡活检阴性	泼尼松或沙利度胺

* HIV-感染并有咽下痛的大致发生率。

小肠和结肠损害

急/慢性腹泻是常见并发症,可能为药物或机会性感染所致,也可能是一般群体中的常见原因如病毒性胃肠炎,肠易激综合征(irritable bowel syndrome)等。最易引起腹泻的抗反转录病毒药是洛皮那韦(lopinavir),奈非那韦(nelfinavir),去羟肌苷,沙奎那韦等。抗菌药治疗可能合并艰难梭菌相关性腹泻,但发生率和病情似未因免疫抑制而加重。

诊断检查

鉴别诊断须考虑药物影响,CD4 计数,急性还是慢性腹泻,是炎症性(结肠)还是分泌性(小肠)腹泻等。急性和慢性腹泻以 3 周分界。炎症性腹泻的特征是结肠炎,临床有痉挛性腹痛和发热,大便量少而次数增多,便中可检出白细胞和血液。分泌性腹泻一般是小肠病变所致,腹泻为水样而量多,镜检便中无白细胞和血液。$CD4^+$计数一般降至肠道病原体易损水平即 200/mm^3,但常见病变如 CMV 结肠炎,微孢子虫病(microsporidiosis),慢性隐孢子虫病(chronic cryptosporidiosis),播散性鸟型分枝杆菌病等,一般是在 CD4 降至 50/mm^3 以下时出现的。

HIV 感染病人急性腹泻的最常见感染是沙门菌,艰难梭菌,肠病毒等(表 416-2)。CD4 计数 >200/mm^3 时,鉴别诊断须考虑的病原体与免疫活力正常病人相同。HIV 感染病人似并不对艰难梭菌特别易感,但因他们常用抗生素,故发生相对为多。HIV 感染病人唯一特别易感的急性腹泻肠道病原体是沙门菌属(salmonella)。诊断检查也与免疫活力正常病人相同,即参照症状轻重、流行病学和炎症性腹泻概率等,因为这些肠道病原体如沙门菌属,志贺菌属,空肠弯曲杆菌,艰难梭菌,大肠杆菌 O157 等,虽病情常较重,但仍可治。治疗亦与无 HIV 感染者同,但沙门菌病一般都以抗生素治疗,疗程也较长。CD4 计数 <200/mm^3 特别是 <50/mm^3 时,急性腹泻可能是由通常与慢性腹泻有关的病原体所致感染的早期。

引起慢性腹泻的机会性病原体,与 CD4 计数关系更为密切。计数 >200/mm^3 时,一般病因是药物,特发性或功能性肠病,炎症性肠病,有时是慢性寄生虫感染如隐孢子虫病,贾地虫(giardia),阿米巴病等。CD4 计数 <200/mm^3 时的肠道"四大"病原体是细小隐孢子虫(*C. parvum*),微孢子虫(比氏肠原虫〈*Enterocytozoon bieneusi*〉和肠脑胞内原虫〈*Encephalitozoon*〉),鸟型分枝杆菌,CMV 等,其次是贝氏等孢子球虫(*Isospora belli*)。

诊断检查视症状和 CD4 计数而定。HIV 感染病人与药物无关的严重慢性腹泻,常规筛查包括便培养肠道病原体,虫卵和寄生虫检查(2 次)+抗酸染色(检查隐孢子虫,等孢子球虫,环孢子虫等),大便染色镜检微孢子虫(×1000 三色染色),艰难梭菌毒素(特别是近期用过抗生素),以及便中白细胞和血细胞等。内镜检查一般只限症状严重或持续不已,非介入性检查皆无所获时。但诊断 CMV 结肠炎和肠炎,常须内镜检查。

HIV 感染病人慢性感染性腹泻的治疗,决定于症状轻重和病原体。几乎所有病人治疗上最重要一面都是以抗反转录病毒药物重建免疫功能。慢性隐孢子虫病和大多 CMV 结肠炎及微孢子虫病,这是唯一可能收效的疗法。可能有效的常用非特异疗法包括抗蠕动药如洛哌丁胺(loperamide)。饮食调整如少食多餐,平和食物,免咖啡、脂肪、牛奶、奶制品等。抗生素

表 416-2

急性和慢性腹泻的病原

病原体	发生率*（%）	CD4 细胞计数	临床特征	诊断	治疗
急性腹泻					
沙门菌属	5～15	任何	水泻，发热	粪便和血培养	氟喹诺酮类
艰难梭菌	10～15	任何	痉挛性腹痛，水泻，发热	检查粪便毒素	甲硝唑
肠病毒	15～30	任何	水泻，一般不发热	无	对症处理
特发性	25～40	任何	不定	培养阴性，检查 O&P 及艰难梭菌毒素	对症处理
慢性腹泻					
隐孢子虫	10－30	$<100/mm^3$	水泻，发热不等，可致大量脱水	便 O&P 及 AFB	（抗反转录病毒药）
微孢子虫	15～30	$<100/mm^3$	水泻，不发热	便三色染色	阿苯达唑（只限肠脑胞内原虫以）
贝氏等孢子球虫	1～3	$<100/mm^3$	水泻	便 O&P	TMP-SMZ
鸟型分枝杆菌	10～20	$<50/mm^3$	水泻，发热，消瘦	血培养	克拉霉素和乙胺丁醇
巨细胞病毒	15～40	$<50/mm^3$	水样或血性腹泻，发热，粪便有 WBC	结肠活检	更昔洛韦或伐更洛韦
特发性	20～30	任何	水泻	培养阴性，O&P，艰难梭菌毒素，内镜检查	对症处理

* HIV 感染者中急/慢性腹泻发生率

O&P = 虫卵和寄生虫；AFB = 抗酸杆菌；WBC = 白细胞。

选择归纳如表 416-2；隐孢子虫病常用巴龙霉素(paromomycin)，但本品及它药治疗有效的证据实很少见。肠脑胞内原虫以阿苯达唑(albendazole)治疗有效，但 80% 微球孢子病例是比氏肠原虫所致，不能以抗微生物药治疗。CMV 一般以更昔洛韦(ganciclovir)静脉注射，或伐更洛韦(valgancilovir)口服治疗，但收效有限，且复发率高。鸟型分枝杆菌常规治疗虽称有效，但须持续终生，除非已获免疫重建。

抗反转录病毒药物的不良反应

抗反转录病毒药物的胃肠并发症既常见又重要，说重要是由于它会影响病人对病毒控制至关紧要的治疗顺从性，而并发症之重，又可能危及生命。所有抗反转录病毒药都可因胃肠耐受不良而发生恶心呕吐和腹泻，特别是齐多夫定，去羟肌苷，利托那韦(ritonavir)，安利那韦(amprenavir)，茚地那韦(indinavir)等，更为常见。反应都与剂量相关，利托那韦强化，可以提高对蛋白酶抑制剂的耐受性。腹泻亦常见，分泌性腹泻则以奈非那韦(nelfinavir)和洛皮那韦(lopinavir)尤为常见，但洛哌丁胺(loperamide)或钙剂常能控制。抗反转录病毒药物可能危及生命的并发症有胰腺炎（去羟肌苷和司他夫定），乳酸中毒，肝中毒（奈韦拉平〈nevirapine〉）等。接受去羟肌苷治疗的病人中，1% ～9% 发生胰腺炎，有胰腺炎其他风险的病人更易发生，表现为剧烈腹痛、淀粉酶和脂酶增高等典型症候。乳酸中毒是核苷同类物的线粒体毒性所致，任何核苷类药物都可能如此，但主要是司他夫定和去羟肌苷。一般表现为核苷作用延长，胃肠症状（包括体重减低）和血中乳酸水平增高（一般 >5 mmol/mL）。治疗胰腺炎和乳酸中毒，主要为支持疗法，恢复常甚慢，诱导因素须回避。

肿瘤

与 HIV 感染有关的胃肠道肿瘤有 Kaposi 肉瘤，非 Hodgkin 型淋巴瘤，直肠的泄殖腔癌(cloacogenic carcinoma)，直肠和肛门的鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma)等。其中最常见的是 Kaposi 肉瘤，尸检统计有典型皮肤损害的，40% ～50% 都是由肠组织中检出。内镜检查一般为红色阜起小结，但因病理改变深在，常难由组织学检查证实。患者多无症状，不常见症候如腹泻，亚急性肠梗阻，失蛋白性肠病，直肠溃疡等。与 HIV 感染有关的淋巴瘤，一般为高度 B 细胞

淋巴瘤,淋巴结外起源。胃肠道受累约见于20%病例,从口腔到直肠任何部位皆可受累。

AIDS 肠病

晚期AIDS病人虽无合并机会性感染迹象,也能由内镜检查发现小肠有形态学改变。典型表现如绒毛变钝,绒毛与隐窝之比减低,有丝分裂现象偏低等。如无肠病原体,这样的改变有时即称AIDS **肠病**(AIDS enteropathy)。研究证明:这类患者有吸收不良,D-木糖和^{14}C-棕榈酸甘油酯吸收试验失常。发生这些改变的原因现仍未详,主要考虑HIV直接入侵,尚未检出的机会性感染,免疫抑制等机制。

营养不良和消瘦

晚期AIDS病人的基本体重一般减低10% ~ 20%。蛋白-热量性营养不良(protein-calorie malnutrition)是常见而重要的改变,可使免疫抑制发展更为加速。导致营养不良的因素有:与慢性感染有关的代谢亢进状态(特别是发热),口腔损害所致疼痛,食管损害所致咽下困难,味觉减低,抑郁,HIV相关性皮质下痴呆(HIV-associated subcortical dementia),药物胃肠副作用,性腺功能减退(hypogonadism),AIDS肠病等。很多病人因陆续发生机会性感染而消瘦,又未在无症状期得到恢复。治疗须视消瘦轻重、病因、病人性别和反应而定。抗反转录病毒药物疗法的免疫重建,可使体重大为增加。预防机会性感染,也是保持体重稳定的重要对策。常用药物亦多,但在体重增加的数量和质量(脂肪或是肌肉)上,收效不一。最常用于消瘦治疗的药物是食欲兴奋剂(如甲地孕酮醋酸盐〈megestrol acetate〉,屈大麻酚〈dronabinol〉),睾酮,合成同化类固醇(如氧雄龙〈oxandrolone〉,诺龙〈nandrolone〉)等。

肝胆疾病

AIDS病人中,有乙肝标志的约35% ~80%,包括乙肝表面抗原(HBsAg),HBsAg抗体,乙肝核心抗原及抗体等,反映乙肝在同性恋男子、静脉注射毒品者和血友病者中的流行程度。HBsAg约见于5% ~ 10%病人。静脉注射毒品者和血友病者中,有丙肝病毒(HCV)感染的约90%。现知合并HIV感染,可使HCV病程加速,但反之是否能使其病情延续,尚无确切证明。

慢性HCV以培基干扰素(聚乙烯二醇干扰素)(pegylated interferon)加利巴韦林(ribavirin)治疗为宜,但用药指征可受以下情况的影响:与抗反转录病毒药物合用时的药物相互作用与毒性,HIV自然病史的不确定性,对HCV药物的耐受不良高发率等。同时合并乙型肝炎(HBsAg阳性)的,可用拉米夫定(lamivudine)治疗,对两种病毒都有效。肉芽肿性肝炎的最常见病原是鸟型分枝杆菌,其次是组织胞浆菌病,隐球菌病,结核病。HIV感染病人常用的肝毒药物除所有抗反转录病毒药物外,还有咪唑类药物,磺胺药,异烟肼,利福平等。核苷类药物可致乳酸中毒和脂肪变性(steatosis),患者除有乳酸中毒的典型症候(恶心呕吐,腹痛,消瘦)外,还有转氨酶增高和肝扫描的典型改变。非核苷类反转录酶抑制剂可致肝毒性,特别是奈韦拉平(nevirapine),个别病例可能发生暴发性肝坏死,一般是在初治12周中发生,故须对肝功能进行周密监护。所有蛋白酶抑制剂都能引起肝中毒,而以利托那韦发生率最高。一般与剂量相关,如转氨酶超过正常上限5倍以上,应改变治疗。

由于乳头狭窄和硬化性胆管炎所致胆汁淤积,以隐孢子虫、微孢子虫和CMV等所致最常见,也有特发性的。一般表现为晚期AIDS病人出现右上腹痛,实验室检查为胆汁淤积性改变。一般由内镜逆行胰胆管造影(ERCP)决定诊断与治疗。针对鉴定的病原体进行治疗一般都难收效。

推荐阅读

Centers for Disease Control and Prevention. Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after HIV exposures——worldwide 1997 ~ 2000. MMWR, 2001, 49: 1153 - 1156.
报道12例因职业性接触HIV后用于接触后预防的奈韦拉平所致严重不良反应,包括1例需作肝移植

的医卫人员。

Corcoran C, Grinspoon S. Treatments for wasting in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med, 1999, 340:1740 – 1750.

复习与 HIV 相关的消瘦的检查与治疗,包括营养,甲地孕酮,屈大麻酚,睾酮,氧雄龙,生长激素,沙利度胺,运动等。

Dassopoulos T, Ehrempreis E. Acute pancreatitis in human immunodeficiency virus-infected patients: A review. Am J Med, 1999, 107:78 – 84.

复习 HIV 感染病人中的急性胰腺炎,共有 3 类:药物性,胰机会性感染(主要为 CMV),以及一般群体中同样可见的酒精中毒和胆道病等诱因。

Dworkin MS, Williamson JM, for the Adult/Adolescent Spectrum of HIV Disease Project. AIDS wasting syndrome: Trends, infuence on opportunistic infections, and survival. J Acqur Immune Defic Syndr, 2003, 33: 267 – 273.

AIDS 消瘦综合征的趋势和对机会性感染及存活率的影响,指出此征发生率正在减低。

Falco V, Rodriguez D, Ribera E, et al. Severe mucleoside-associated lactic acidosis in human immunodeficiency virus-infected patients. Clin Infect Dis, 2002, 34:838 – 846.

复习文献报道的 60 例 HIV 感染者中与核苷类药物有关的乳酸中毒,提出最常见表现是胃肠症状与消瘦,最常见 NRTI 是司他夫定,死亡率与乳酸水平直接相关。

Gan I, May G, Raboud J, et al. Pancreatitis in HIV infection: Predictors of severity. Am J Gastroenterol, 2003, 98:1278 – 1283.

HIV 感染病人的胰腺炎转归与非 HIV 感染者相似。

Leav BA, Mackay M, Ward HD. Cryptosporidium species: New insights and old challenges. Clin Infect Dis, 2003, 36:903 – 908.

复习 HIV 感染有关的最常见肠道病原体隐孢子虫,强调除免疫重建外,尚无任何切实有效的抗微生物药。

Sherman DS, Fish DN. Management of protease inhibitor-associated diarrhea. Clin Infect Dis, 2000, 30:908 – 914.

作者等总结蛋白酶抑制剂相关腹泻的治疗是:应用洛哌丁胺,钙剂,燕麦糠,欧车前等,都是非处方药,价格低廉。

Weber R, Ledergerber R, Zbinden R, et al. Enteric infections and diarrhea in human immunodeficiency virus-infected patients. Arch Intern Med, 1999, 159:1473 – 1480.

瑞士有关 HIV 感染病人肠道感染与腹泻的队列研究,共收 1933 例 590 次腹泻,慢性腹泻的主要病因是隐孢子虫,艰难梭菌,沙门菌属,微孢子虫等。

(王贤才 译;宁敏磊,方嘉庆 校)

第417章

HIV感染病人的皮肤病

Timothy Berger

人类免疫缺陷病毒(HIV)感染病人的皮肤症候可分为感染、肿瘤和炎症3类。

感染性损害

HIV感染病人带状疱疹(herpes zoster)发生率高出常人25倍,但常规治疗一般收效良好。感染可能播散,或涉及多个皮节(multidermatomal),还可累及眼,此时可能须以抗病毒药静脉注射。HIV病时的肛门生殖器溃疡除非另有证明,应认为系由单纯疱疹所致。$CD4^+$细胞数[①] <200时,单纯疱疹治疗所需抗病毒剂量与带状疱疹时相似,还可能发生对阿昔洛韦(acyclovir)的耐药性。成人面部出现传染性软疣(molluscum contagiosum)的珠粒样带脐丘疹,高度提示晚期HIV感染。播散性隐球菌病、组织胞浆菌病和青真菌病都与软疣相似。HIV病人的疥疮,疥螨可能更多,极端病例可致角化过度(结痂)性损害,传染性高,不易治疗。此时除局部用药外,尚需伊维菌素(ivermectin)(200 μg/kg口服2剂,间隔15日)。亨塞巴尔通体(*Bartonella henselae*)或五日热巴尔通体(*B. quintana*)所致播散性巴尔通体病(disseminated bartonellosis)为红色质脆的血管性丘疹,可能伴有菌血症和内脏受累。皮肤活检甚易诊断,抗生素治疗可防后患。

肿瘤

Kaposi肉瘤是人疱疹病毒8型(HHV8)所致。高效抗反转录病毒疗法(HAART)应用以来,患病率已大为减少,单由HAART亦常可使皮肤损害逐渐消失。另如非Hodgkin型淋巴瘤,皮肤T细胞性淋巴瘤,基细胞和鳞状细胞癌(特别是浅表基底细胞癌),黑色素瘤等,也都能见于HIV感染病人。鳞癌和黑色素瘤可能侵袭性更强。

炎症性损害

CD4计数减低时,可能出现银屑病(牛皮癣),Reiter综合征,异位性(特应性)皮炎(atopic dermatitis),脂溢性皮炎等,或更加剧。嗜酸性粒细胞性毛囊炎(eosinophilic folliculitis)是有剧痒的多发性荨麻疹样红色丘疹,累及头、颈、上臂、胸、背等处。多数损害都在乳头线以上。获得性免疫缺陷综合征(AIDS)病人对节肢动物侵害常反应强烈。紫外线光疗对多数HIV病人的瘙痒安全有效。

药疹

HAART时最常见的皮肤并发症是药物不良反应,人乳头状瘤病毒感染(即疣),脂肪再分布综合征(fat redistribution syndrome)等。脂肪再分布可能伴有高脂血症(hyperlipidemia)和葡萄糖耐受不良。抗反转录病毒药疹,自麻疹样损害至Stevens-Johnson综合征都能见到,单独出现,或随过敏综合征出现(即发热和内部器官功能失常)。人类乳头状瘤病毒感染常见于免疫重建(immune-reconstituted)病人,HAART时疣发生率可能增多。高危型人类乳头状瘤病毒感染可能引起肛门生殖器区和甲皱襞处皮肤黏膜鳞状细胞癌。

---

① 原文为T-cell counts,似欠妥。

——译者

推荐阅读

HIV lipodystrophy Case Definition Study Group. An objective case definition in HIV infected adults: A case-control study. Lancet, 2003, 361: 726 – 734.
病例对照研究确定的 HIV 感染成人脂肪营养不良客观定义。
Holmes RB, Martins C, Horn T. The histopathology of folliculitis in HIV-infected patients. J Cutan Pathol, 2002, 29: 93 – 95.
HIV 感染病人毛囊炎的组织病理学改变。
Sande M, Volberding P. The medical management of AIDS. 6th ed. Philadelphia WB Saunders, 1999.
AIDS 内科治疗专著。

(王贵才 译;宁敏磊,方嘉庆 校)

第418章

AIDS的眼症候

Mark A. Jacobson, M. D.

约40%~90%获得性免疫缺陷综合征(AIDS)病人,在正规眼底镜检查中发现有感染和非感染性眼病,其中有些可能引起严重视力障碍。在用于人类免疫缺陷病毒(HIV)病治疗的较强新抗反转录病毒药应用前,前瞻性队列观察发现诊断AIDS病人中,巨细胞病毒(CMV)视网膜炎(AIDS病人最常见眼科并发症)的发生率是20%~40%,而自高效抗反转录病毒疗法(HAART)在美国和欧洲广泛应用18个月来,新CMV视网膜炎已明显减少,此后在医疗中心见到的CMV视网膜炎数已稳定在前HAART时期病例数的25%左右。

HIV相关眼病的鉴别诊断,最好按解剖位置来考虑。

脉络膜、视网膜和玻璃体病

视网膜微血管

HIV感染病人最常见眼科并发症是视网膜微血管病,一般表现为无症状性棉絮状渗出斑或视网膜的小出血点。晚期HIV病人中,约半数有棉絮状斑报道。组织病理学上这些损害是视网膜的缺血区。斑性损害发生机制与免疫复合体沉积和HIV对视网膜的直接感染有关。眼底检查的典型改变是视网膜表面出现羽状边缘的白色斑点。常见部位是在视网膜后大血管附近,可能伴有视网膜小量出血。棉絮样斑与CMV视网膜炎的早期损害可能很难鉴别,二者外观极相似。有时只有通过反复眼底镜检查才能作出鉴别。絮状斑静止或消退,而CMV视网膜炎损害则会增大。由于絮状斑实际上从不影响视力,又常能自行消散,故无需治疗。

约40% AIDS病人有视网膜小量出血及其他微血管改变,这些损害也无症状,但少数病例可能累及中央凹周围而感视力模糊。

巨细胞病毒性视网膜炎

CMV视网膜炎是AIDS病人危及视力的最常见眼机会性感染。通常只见于$CD4^+$ T(辅助性)淋巴细胞绝对数<50/μL的病人,典型表现是视网膜出现白色奶酪状渗出物,常伴有出血,并常位于视网膜大血管附近。组织切片上可见视网膜全层坏死,视网膜细胞肿胀,核和胞质有包涵体。

CMV视网膜炎病人常诉无痛性视力障碍,如"漂浮物",视力模糊,视力减低,视野缺损等,几乎都是一眼受累比另眼更重。几项未治CMV视网膜炎研究阐明的自然病史是:网膜可因新损害出现或原有损害不断增大而在数周内出现进行性破坏,可由系列眼底检查发现。

CMV视网膜炎诊断主要根据临床典型表现。鉴别诊断包括棉絮状斑,视网膜出血,脉络膜肉芽肿,急性视网膜坏死综合征,弓形虫和梅毒性视网膜炎等。由于这些病变间鉴别诊断可能不易,而CMV视网膜炎的治疗又很费时,费用不菲并有毒性,因此CMV视网膜炎的诊断须由有经验的眼科专家核实无误。血或尿培养CMV,特异性和敏感性都不高,因此不是临床适用的诊断方法。但检查CMV病毒血症更敏感的方法如聚合酶链反应(PCR)CMV DNA扩增或末梢血白细胞CMV抗原染色等,用于发生CMV视网膜炎高危病人的鉴定,似能得到较好效果。现在还不清楚,这些比较敏感的检查方法能否用于临床筛查。

治疗

CMV视网膜炎的治疗选项有每日更昔洛韦

(ganciclovir)或膦甲酸(foscarnet)治疗;西多福韦(cidofovir)间歇治疗或手术植入能在玻璃体内释出更昔洛韦的眼内治疗器(表 418-1)。更昔洛韦是核苷类同类物的药物前体(prodrug),在 CMV 感染细胞内磷酸化为活性药物更昔洛韦三磷酸,即能抑制 CMV 复制。更昔洛韦系统治疗可作静脉输注,或以其缬氨酸酯即伐昔洛韦(valganciclovir)口服。更昔洛韦眼内器材局部治疗防止视网膜炎发展的短期效应,高于更昔洛韦静脉注射的系统疗法,●但所用治疗器材 8 个月后须再次手术更换,并须同时给予系统性抗 CMV 治疗(如伐昔洛韦口服),防止对侧眼和其他脏器发生 CMV 病。●更昔洛韦静脉注射与伐昔洛韦口服疗效似相同。●膦甲酸是焦磷酸类似物,无需磷酸化来取得抗 CMV 作用。但它只能静脉注射,疗效与更昔洛韦相似。●西多福韦是作用极强的抗 CMV 核苷类似物,无需 CMV 编码酶的磷酸化,每 1 ~ 2 周静注 1 次。但西多福韦疗效,尚未与其他药物作过随机对照比较试验。抗更昔洛韦和抗膦甲酸 CMV 株已经出现,并已造成治疗的失败。这类病例如加用西多福韦联合治疗,可能有效控制视网膜炎发展。为使网膜不可逆性损失尽量减少,抗 CMV 疗法须无限期使用,除非已由 HAART 取得免疫重建。很多病人由于 $CD4^+$ 淋巴细胞绝对计数持续增加(> 100/μL)至少已有 3 ~ 6月,停止抗 CMV 治疗后,视网膜炎未再激活。

表 418-1

巨细胞病毒视网膜炎的治疗

更昔洛韦		诱导疗法:更昔洛韦 5 mg/kg IV 或伐昔洛韦 900 mg PO q12h × 14d 长期维持疗法:更昔洛韦 5 ~ 6mg/kg IV qd 或每周 5 日,或伐昔洛韦 900 mg PO qd 眼内留置治疗器材:8 个月后须更换
	疗　效:	眼内留置器材 > IV > PO
	副作用:	系统疗法可致粒细胞减少,血小板减少,精子缺乏。眼内留置器可并发视网膜脱离,出血,或内眼炎。单用眼内留置器疗法,对侧或眼外 CMV 病发生率高;应同时口服伐昔洛韦治疗
膦 甲 酸		诱导疗法:90 mg/kg IV q12h × 14d 长期维持疗法:90 ~ 120 mg/kg IV qd
	疗　效:	与更昔洛韦静注相等
	副作用:	肾毒性,离子性低钙血症(过量可致癫痫发作或心律失常),低镁血症,低磷血症,低钙血症,低钾血症,生殖器溃疡,尿崩症
西多福韦		诱导疗法:5 mg/kg IV 每周 1 次 × 2 长期维持疗法:5 mg/kg IV 每周 2 次 须同时输注盐水和口服丙磺舒以减少肾毒性
	疗　效:	尚未与其他抗 CMV 疗法作过比较
	副作用:	肾毒性,中性粒细胞减少,丙磺舒所致过敏反应或恶心,神经病变,前葡萄膜炎,低血压等。HAART 可使眼中毒风险增加

由于活动性 CMV 视网膜炎的炎症区萎缩,故易发生裂孔源性视网膜脱离(rhegmatogenous retinal detachment)(视网膜变薄部分瘢痕所致),即使活动性视网膜炎已在抗病毒治疗下得到控制。但 HAART 后的免疫重建,的确可使已愈 CMV 视网膜炎病人发生各种并发症的风险增加。

弓形虫脉络膜视网膜炎

弓形虫脉络膜视网膜炎(toxoplasmic chorioretinitis)相对于 CMV 视网膜炎来说是罕见的,但在 AIDS 相关性弓形虫脑炎病人中,约 20% 合并此症(表 418-2)。免疫活力正常病人的弓形虫视网膜炎一般是网膜内先天获致的潜伏包囊的再活化所致,AIDS 相关性弓形虫脉络膜视网膜炎则与此不同,似非起于原先视网膜脉络膜瘢痕,而是眼外 CMV 病播散所致。视网膜坏死性损害常为双侧性和多灶性,而且像 CMV 视网膜炎一样,也能引起裂孔源性视网膜脱离。玻璃体发炎和前葡萄膜炎比 CMV 视网膜炎常见,合并出血的则较少。由于几乎所有弓形虫脉络膜视网膜炎病人都伴有弓形虫脑炎,因此想到这一诊断的病人,脑 CT 和磁共振成像(MRI)扫描皆不可少。特异性抗寄生虫疗法如乙胺嘧啶(pyrimethamine) + 磺胺嘧啶(sulfadiazine)或乙胺嘧啶 + 克林霉素(clindamycin)(等量)治疗弓形虫脑炎,一般都能有效防止视网膜坏死的加剧,但为防复发,须长期坚持维持疗法。

急性视网膜坏死综合征

单纯疱疹或水痘 - 带状疱疹病毒所致广泛性(常为双侧性)坏死性视网膜炎是已被充分界定(幸甚罕见)的 AIDS 相关病变。它与 CMV 视网膜炎不同,常有眼痛和伴有角膜炎或虹膜炎。很多人近期有过或同时伴有三叉神经带状疱疹或唇单纯疱疹感染,还可能同时伴有病毒性脑膜脑炎。眼底检查视网膜周边可见普遍性灰或灰白色损害。虽然静注阿昔洛韦或口服伐昔洛韦可能防止视网膜继续坏死,但以后仍常发生视网膜脱离,危及视力。

表 418-2

HIV 相关性视网膜炎主要病因的诊断特征

特征	巨细胞病毒	急性视网膜坏死(VZV,HSV)	弓形虫病	梅毒
眼部症状	漂浮物,视野缺损或视力下降	同前	同前	同前
	无痛	疼痛常见	畏光(+/-)	畏光(+/-)
临床相关发现	AIDS	口唇疱疹,三叉神经带状疱疹	AIDS,脑炎	皮疹,听觉丧失
典型视网膜损害	棉絮-干酪样渗出伴出血	融合,灰或苍白色	白或黄色渗出物	不定
视网膜病典型部位	主要血管附近	外周性	多灶性	局灶性或视网膜后部
视网膜脱离危险	+++	++++	++	+
血清学试验,培养	无帮助	皮肤损害的病毒培养	鼠弓形虫 IgG 效价	VDRL,FTA-ABS

仿 Cullbertson WW. Infection of the retina in AIDS. Int Ophthamol Clin,1989,29:108.

进行性视网膜外侧坏死综合征

进行性网膜外侧坏死(progressive outer retinal necrosis)是水痘-带状疱疹视网膜炎的临床变型,见于 CD4⁺淋巴细胞数 <100/μL 病人,特征是视网膜深在性多灶性损害发展迅速以至融合,炎症细胞反应比急性网膜坏死时轻,除非已获免疫重建,现有抗病毒疗法的临床疗效都差。

其他病因性脉络膜视网膜炎和玻璃体炎

AIDS 和无症状 HIV 感染病人都有梅毒性视网膜炎报道。眼科表现虽无特征,但几乎所有报道的病例活动性梅毒血清学试验皆为明显阳性,并有二期梅毒的皮肤或中枢神经系统症候。青霉素静脉注射一般都有良效。播散性肺囊虫病(肺孢子虫病)(喷他脒吸入预防卡氏肺囊虫肺炎)和鸟型分枝杆菌复合菌组感染并有脉络膜浸润,亦有记载,但这些病损一般不致影响视力。少数低活性进行性视网膜炎是在网膜组织病理学基础上发生的内源性细胞感染,广谱抗生素治疗有效。

HIV 感染者注射毒品和中心静脉有留置插管的 AIDS 病人,可能发生播散性念珠菌病所致玻璃体炎(vitritis)即眼内炎(endophthalmitis)。有些在启用 HAART 后很快发现 CMV 视网膜炎的 AIDS 病人,出现一种由免疫机制介导的玻璃体炎。这种与 CMV 视网膜炎有关的玻璃体炎,继续抗 CMV 治疗和 HAART,即可消失。

视神经病

晚期 HIV 病患者累及视神经和机会性感染,可能引起视力障碍或失明。视神经病(optic neuropathy)的最常见病原是 CMV 感染。CMV 视网膜炎波及视盘,视乳头水肿(视乳头炎)可使视力减退。无论网膜其他区域是否发炎,都能发生此型病变,累及眶内视神经(即视神经炎〈optic neuritis〉)或球后视神经(即球后视神经炎〈retrobulbar neuritis〉)。单纯疱疹和水痘-带状疱疹病毒感染所致急性视网膜坏死综合征能引起视乳头炎(papillitis);梅毒则能对各期 HIV 病患者引起视乳头炎,视神经炎,或球后视神经炎。隐球菌性脑膜炎病人的最严重眼并发症是蛛网膜炎(arachnoiditis)压迫球后视神经,偶可致盲。注意特异性感染的其他典型特征,视神经病的病因一般不难确定。但在视力已有明显丧失后,即使针对视神经病原给予特异性抗微生物治疗,视力亦难改善。

葡萄膜炎

HIV 病人很少发生严重前葡萄膜炎(anterior uveitis),如有,最常见病原是梅毒或水痘-带状疱疹病毒感染。轻型无症状前葡萄膜炎常见于 CMV 视网膜炎病人,但炎症重到能引起症状的也属罕见。弓形虫性葡萄膜炎也偶有报道。

葡萄膜炎也可作为 CMV 视网膜炎西多福韦治疗的并发症而发生(特别是同时接受 HAART 的病人),或

为 HAART 收效，$CD4^+$ T 淋巴细胞绝对数已 > 100/μL 的 AIDS 病人，作为免疫重建反应而发生，这类葡萄膜炎有时引起黄斑水肿和网膜外层膜形成（epiretinal membrane formation）。

角膜炎

角膜炎（keratitis）的最常见病原是水痘－带状疱疹或单纯疱疹病毒，根据临床特征，诊断一般都较简易。晚期 HIV 病患者并发此症，除局部应用曲氟尿苷（trifluridine）外，可能还须加用阿昔洛韦静注疗法。HIV 感染病人由微孢子虫（microsporida）感染所致角膜炎也有报道。

结膜和附件病

Kaposi 肉瘤（KS）易侵害眼组织。结膜 KS 损害为上皮下鲜红小结，小损害可能误作结膜下出血。眶周水肿可能是淋巴管 KS 引起的，可在眼和皮肤皆无明显损害时出现。局部照射对此多能收效。

约 10% AIDS 病人有非特异性非化脓性结膜炎，常为自限性，局部应用类固醇和磺胺药，收效甚好。结膜炎其他罕见病因还有梅毒和传染性软疣感染。眼眶 KS 和 Burkitt 淋巴瘤时可有睑下垂和复视。

A 级论证文献

❶Musch DC, Martin DF, Gordon JF, et al. Treatment of cytomegalovirus retinitis with a sustained-release ganciclovir implant: The Ganciclovir Implant Study Group. N Engl J Med, 1997, 337: 83 - 90.
眼内植入物持续释出更昔洛韦治疗巨细胞病毒性视网膜炎（专题研究组报告）。

❷Martin DF, Kuppermann BD, Wolitz RA, et al. Oral ganciclovir for patients with cytomegalovirus retinitis treated with a ganciclovir implant. Roche Ganciclovir Study Group. N Engl J Med, 1999, 340: 1063 - 1070.
更昔洛韦植入法治疗巨细胞病毒性视网膜炎病人，加用更昔洛韦口服疗法的观察（专题研究组报告）。

❸Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S, et al. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. N Engl J Med, 2002, 346: 1119 - 1126.
巨细胞病毒视网膜炎伐昔洛韦诱导疗法的对照试验。

❹Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group. Mortality in patients with the acquired immunodeficiency syndrome treated with foscarnet or ganciclovir for cytomegalovirus retinitis. N Engl J Med, 1992, 326: 213 - 220.
膦甲酸或更昔洛韦治疗 AIDS 病人巨细胞病毒性视网膜炎的死亡率（AIDS 研究组眼并发症专题研究）。

推荐阅读

Goldberg DE, Wang H, Azen SP, et al. Long term visual outcome of patients with cytomegalovirus retinitis treated with highly active antiretroviral therapy. Br J Ophthalmol, 2003, 87: 853 - 855.
高效抗反转录病毒疗法（HAART）治疗巨细胞病毒性视网膜炎的远期视力转归研究，认为是 HAART 相关的免疫重建并发症，使得 AIDS 病人已愈 CMV 视网膜炎终致失明的。

Jacobson MA. Treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med, 1997, 337: 105 - 114.
复习 AIDS 病人巨细胞病毒性视网膜炎的治疗，比较现有 CMV 视网膜炎治疗的优缺点。

Margolis TP, Lowder CY, Holland GN, et al. Varicella-zoster virus retinitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Am J Ophthal, 1991, 112: 119 - 131.
AIDS 病人水痘－带状疱疹病毒性视网膜炎综述，对本病临床特征论述甚详。

（王贤才 译；宁敏磊，方嘉庆 校）

第419章

AIDS病人的血液病和肿瘤

David T. Scadden
Jerome E. Groopman

人类免疫缺陷病毒(HIV)感染的一种标志性异常是$CD4^+$T淋巴细胞数的减低。但晚期获得性免疫缺陷综合征(AIDS)病人其他细胞实亦缺乏，如有贫血的病例为60%，血小板减少者40%，中性粒细胞缺乏者50%。以上细胞缺乏是随着免疫功能的进行性破坏而发生的，而在HIV病早期和抗反转录病毒治疗收效的病例中则较少见。但血小板减少例外，HIV感染无症状期亦可见到。晚期HIV感染的细胞缺乏，往往是多重因素造成的，包括HIV的直接和间接影响，机会性感染，肿瘤，以及抗反转录病毒、抗微生物和抗肿瘤化疗的毒性作用等。

血细胞计数低的病人，检查评估时要重视感染性病变和此前治疗的骨髓毒性效应。除血细胞生成障碍-耗用过多和被阻隔(sequestration)的一般检验外，还须考虑其他诊断性检查，包括血液真菌和分枝杆菌的分离培养，巨细胞病毒(CMV)抗原和细小病毒(parvovirus)IgM抗体的血清学检查等。

虽然血细胞计数低的HIV感染病人，是否须作骨髓穿刺和活检尚有争议，但是发现细小病毒感染时的原始巨红细胞(giant pronormoblasts)的形态学改变以及分枝杆菌和真菌的特殊染色检查等，是能使骨髓抑制的可逆性病因更快被鉴定的。但是诊断这些病变，骨髓取样并不比常规微生物学检查更为敏感。

在无感染和肿瘤的情况下，HIV病患者骨髓中粒系和红系细胞也常有形态学改变。但改变是非特异性的，包括细胞成分增多(hypercellularity)，常有巨幼红细胞(megaloblasts)出现的再生不良(dysplasia)征，淋巴聚集，浆细胞和网硬蛋白(reticulin)增多等。但是这些形态学改变及其相关造血障碍的发生机制，仍未充分明了。HIV感染时造血情况的实验室检查结果不一。很多迹象提示HIV并不直接感染早期祖细胞(progenitors)，但可能通过以下两种机制，影响它们的增生功能，即对骨髓微环境中抑制因素的诱导，以及与祖细胞表面相互作用，诱导细胞的死亡(细胞编程死亡即凋亡〈apoptosis〉)，并不感染干细胞。无论出于哪种机制，有一点已很明确，即以高效抗反转录病毒疗法(HAART)抑制HIV复制，就能使以上缺陷得到修复，血细胞计数也能改善。

血小板减少

原无症状的HIV感染者，可能以血小板减少(thrombocytopenia)(第177章)的实验室检查结果而引起关注。血小板减少的鉴别诊断须包括HIV感染，病史须问到有关HIV的危险因素。临床无症状而血小板减少的HIV感染者发展为AIDS的速率，与HIV血清学阳性但无血小板减少的无症状者相似。按美国疾控中心(CDC)提出的分期系统，血小板减少也不是确定较晚期HIV病所需条件。对HIV感染时的血小板减少，要考虑多项原因。免疫性破坏和无效造血是常被发现的。AIDS病人中发生明显溶血-尿毒综合征(hemolytic-uremic syndrome)和血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura)虽有报道，但实罕见。孤立性血小板减少，临床上常与典型自身免疫血小板减少性紫癜(ITP)相似。骨髓检查可见巨核细胞(megakaryocytes)数增多，血小板表面结合免疫球蛋白水平增高。但与ITP不同：免疫球蛋白一般是与HIV抗体有关的免疫复合体，脾常肿大。但是血小板表面检出抗体，与血小板减少并无相关性，也许是由于AIDS病人网状内皮系统常有功能障碍，而使对血小板的清除减少。除了血小板在外周的破坏外，HIV病时血小板生成减少似亦常见。即使是临床表现类似ITP的病人，血小板生成也已减少。

这是 AIDS 病人血小板减少的主要机制。

HIV 感染病人血小板减少的后果，与经典型免疫性血小板减少时相似，但 HIV 感染并有血友病时，则须对血小板减少的问题特别关注。血友病者（hemophilics）的血小板减少并发症可能更为严重，因此无其他凝血缺陷的 HIV 感染病人，血小板计数较高时即应考虑治疗。血小板明显减少的 HIV 感染病人，齐多夫定（zidovudine；AZT）治疗血小板减少无论属何风险组，皆可使血小板计数提高，是一项重要发现。这样的病人近 2/3 AZT 治疗都有效，不出 12 周，血小板数即可增加，平均增长 3 倍。不能接受 AZT 治疗的病例，还有几份以其他抗反转录病毒药物治疗收效的珍稀报道。如 AZT 治疗无效，还有几种疗法可供考虑，包括皮质类固醇，氨苯砜，干扰素-α，脾切除，达那唑（danazol）等。严重血小板减少时，静脉注射球蛋白和抗 RhD 制品，亦极有效，可以迅速取得暂时恢复。

HIV 感染者应用激素也不无风险，包括真菌感染、Kaposi 肉瘤（KS）和 HIV 本身复制的加剧等。不过多数病人短程应用皮质激素，仍能耐受。但 HIV 相关性血小板减少时长期应用激素的疗法，则不宜推荐。

贫血

HIV 感染病人随着免疫功能失常的加剧，贫血发生也在增多。一般是正常色素正常细胞性贫血，铁检查正常或提示慢性病。有时维生素 B_{12} 水平也减低，但真正发生维生素 B_{12} 缺乏的也很少，倒是转钴胺素（transcobalamin）的转运可能发生改变，维生素治疗也不能使造血功能得到改善。但发生维生素 B_{12} 水平减低时，应由 Schilling 试验及其他检查（第 175 章）以排除真性缺乏。

多数 AIDS 病人和约 1/3 无症状 HIV 感染者 Coombs 试验（即抗球蛋白）阳性。抗 i 和其他特异性抗体可能也有，但更常见的是抗磷脂抗体或免疫复合体与红细胞的非特异性结合。免疫性溶血是 HIV 感染病人贫血的不常见病因。

HIV 感染者的贫血，大多是红细胞生成障碍所致。肾无异常的病人，血清红细胞生成素（erythropoietin）水平常比贫血程度更低，何以如此，现仍未详。HIV 感染病人中，已有细小病毒感染的报道，可使红细胞再生障碍。有人报道丙种球蛋白治疗能矫治这种罕见的严重贫血病因。

AZT 伴有剂量相关性特异质性（idiosyncratic）红细胞生成抑制，但其他抗反转录病毒药一般都与贫血无关。AZT 治疗时红细胞还能发生大细胞性改变。红细胞生成障碍似为祖细胞发育期间 DNA 的合成障碍所致。

重组红细胞生成素治疗，可使接受 AZT 治疗的 AIDS 贫血病人输血需要减少，血红蛋白增加。治前血清红细胞生长素 < 500 mU/mL 的病人，重组红细胞生长素治疗收效最为明显。有些 AIDS 贫血病人因 AZT 发生的红细胞再生障碍，重组红细胞生成素治疗无效。

中性粒细胞减少

HIV 感染病人中性粒细胞减少（neutropenia），是随着免疫系统的进行性破坏而与其他血细胞数减少偕同发生的。除了中性粒细胞减少外，AIDS 病人中还有中性粒细胞功能失常的报道。中性粒细胞缺陷特别是杀微生物缺陷在宿主免疫障碍中起多大作用，现仍未详。

AIDS 病人的中性粒细胞缺乏，最常见原因是骨髓抑制疗法所致。AZT 治疗有时即因中性粒细胞缺乏而受到限制，但其他抗反转录病毒药物似不致此。其他疗法如治疗卡氏肺囊虫肺炎（肺孢子虫病）的甲氧苄啶 - 磺胺甲恶唑（TMP-SMZ），治疗中枢神经系统（CNS）弓形虫病的乙胺嘧啶-磺胺嘧啶，治疗播散性单纯疱疹和带状疱疹的阿昔洛韦，以及最突出的治疗 CMV 视网膜炎的更昔洛韦等，可能都有骨髓毒性作用，而使中性粒细胞减少。

造血生长因子

白细胞或红细胞生成抑制，可能成为 HIV 感染或其并发症治疗的限制因素。但自新抗反转录病毒疗法推出和 HIV-1 控制提高以来，这个问题已有好转，不过对那些血细胞数已严重减少的病人，造血生长因子（hematopoietic growth factors）是可用于增加细胞数的。HIV 感染或血清红细胞生成素基线水平 < 200 mU/mL 的 AZT 治疗病人，重组红细胞生成素可使血红蛋白浓度增加，所需输血次数减少。应用骨髓

生长因子如粒细胞集落刺激因子(G-CSF)或粒-巨细胞集落刺激因子(GM-CSF),可使HIV感染或AZT、干扰素-α、更昔洛韦、癌症化疗等所致白细胞减少获得改善。中性粒细胞数在750~1000/mm^3间的HIV感染者,应用G-CSF可使细菌感染率轻度减低。

骨髓生长因子安全性方面的主要问题是对HIV复制的可能影响。体外研究发现GM-CSF对HIV复制有激发作用,但G-CSF无此作用。体内影响是否如此,尚有争议,但有资料提示GM-CSF动员干细胞,可使循环中病毒水平增高,但为时短暂,且只见于约50%病例。

临床试验证明:淋巴细胞生成性细胞因子(lymphopoietic cytokine)白介素-2(IL-2),可用来提升淋巴细胞数,特别是$CD4^+$T淋巴细胞数。CD4基数>200/mm^3的病人,间断性应用这种细胞因子,可使$CD4^+$细胞增加,毒性仍可耐受。但为防止病毒复制增加,尚须同时应用抗反转录病毒疗法。这种细胞因子能否取得临床效益,仍有争议,但目前还只能看作试验疗法,尚须积累临床转归方面的更多资料。同样,T细胞或基因修饰T细胞的继承性转移(adoptive transfet)已证明能改变免疫参数,但临床效应如何现仍未详。

HIV病时发生增多的肿瘤有KS,B细胞淋巴瘤,肛门生殖区鳞状细胞癌等。Hodgkin病,平滑肌肉瘤(只限儿童),精原细胞瘤(seminoma),浆细胞瘤(plasmacytoma)等,增加量虽小,但仍有统计学意义。AIDS相关肿瘤的临床处理,须与HIV-1机会性感染和肿瘤治疗结合考虑。

KAPOSI肉瘤

Kaposi肉瘤(KS)(第164章,第190章,第417章)是HIV感染者最常见的肿瘤,也是美国疾控中心(CDC)界定HIV感染进入AIDS的条件之一。AIDS相关KS,感染HIV的同性和异性恋男子比其他HIV传播风险组发生KS多。这个流行病学特征促使人们努力追查第二传播因素,从而鉴定到新的γ-疱疹病毒族:KS疱疹病毒(KSHV)即人疱疹病毒8型(HHV8)。这种病毒与KS相关,为B细胞淋巴瘤的一个亚类,还与Castleman病相关。流行病学资料显示:性行为混乱的同性恋男子和经典型或地方性KS发生较多而与HIV-1无关的群体,如地中海流域和撒哈拉以南非洲人口中,与该病毒接触较多。

无论流行病学背景如何,都能从KS组织中检出这种病毒,但它在肿瘤发生中究竟起何作用,仍未明了。KSHV基因与人类有很多同源性,提示病毒可能是直接作用(即通过周期蛋白D,BCL-2,活化G蛋白耦联受体同类物等),也可能是在远处作用的(即白介素-6,趋化因子,Ox-2同类物等)。该病毒如何致癌,已有很多设想,涉及的机制可能与其他瘤病毒大相径庭。

KSHV的免疫反应性质,仍未尽悉,但在KSHV相关肿瘤的控制上,显然起到重要作用。器官移植时的KS,常会随着免疫抑制的减少而退化。同样,以高效抗反转录病毒药物治疗的AIDS病人中,KS发生率也大为减少,已有的KS也常退化。

组织病理学上,KS损害是不同类型细胞的混合体。KS损害中有内皮细胞,梭形细胞增生突出,外围是渗出的红细胞和巨噬细胞。肿瘤起源细胞仍有争议,克隆能力(clonality)也待澄清。有些病人瘤细胞有多个独立的瘤细胞系,而有些病人则像是来自同一细胞系的转移性损害。但是针对原先损害的激烈治疗,对最终发生其他损害一般并无明显影响。

KS常为皮肤的红斑,施压不褪色。随着损害的增大,外围常有淤斑而更带紫红色。有时损害可为结节性,晚期病损可趋融合,发育为大斑块,下肢尤为明显。肿瘤发展不是有序的,患者可有多处损害。原发损害的增长速度和新损害出现都极不一。损害可见于皮肤和黏膜的任何部位。淋巴受累亦非鲜见,KS即可以淋巴结病出现。内脏受累也很常见,特别是气管,肺,胃肠道等处,也可在无皮肤损害的情况下发生。与KS有关的发病率,以淋巴结受累最为突出,从而能在下肢、腹股沟和头颈等处引起淋巴水肿。肺实质或胸膜广泛受累,可使呼吸受累深重,危及生命。

HIV感染者以红或紫红色皮肤或黏膜损害出现的KS,诊断相对简易。但由巴尔通体所致杆菌性血管瘤病(bacillary angiomatosis),也能发生类似损害(第340章)。此病可以抗生素治疗,须取样活检,以Warthin-Starry染色法排查。KS确诊后,应对损害分布作出评估。但是脏器损害的存在,未必即与对损害的治疗效应相关,因此无需对胃肠和淋巴结KS大事检查,除非这样的侵害已引起特殊症状。

治疗

显症性脏器病损,与水肿有关的损害,以及发展迅速的皮肤广泛性损害,常能由化疗取得症状缓解

表 419-1

KAPOSI 肉瘤的治疗

单药化疗	微脂粒多柔比星	20 mg/m^2 IV 每 3 周 1 次
	微脂粒柔红霉素	40 mg/m^2 IV 每 2 周 1 次
	紫杉醇	100 mg/m^2 IV 每 2 周 1 次
联合化疗	博来霉素/长春新碱	博来霉素 15 U IV 长春新碱 2 mg IV 每 2～3 周 1 次
	多柔比星－博来霉素－长春新碱	多柔比星 20 mg/m^2 博来霉素 15 U/m^2 IV 长春新碱 2 mg IV 每 3 周 1 次

(表 419-1)。最有效的化疗药物似为紫杉醇(paclitaxol),微脂粒蒽环素类(anthracyclines),或长春新碱(vincristine)+博来霉素(bleomycin)或多柔比星(doxorubicin)联合治疗,长春新碱,博来霉素等。微脂粒多柔比星或微脂粒柔红霉素(daunorubicin)已证明有效而毒性比常规药物小,常用作一线疗法。微脂粒制剂未效(通常观察 10 周后),小量紫杉醇极为有效,可符人意,病人耐受性亦佳。化疗效验一般用药数周后即能显现。遗憾的是化疗停止时,损害又会再现,故常须长期治疗。

KS 发展不快无需立即图治的病人,还有另外几种方法处理。其中最重要的是激烈抗反转录病毒疗法。抗反转录病毒药物联合治疗的病人,KS 常能退化,一般是在病毒血症(viremia)控制后 2～4 个月发生。虽经抗反转录病毒治疗 KS 仍然存在的病例,处治选项有观察,干扰素-α 单药治疗,局部照射,病损内化疗,局部冷冻疗法,局部应用视黄醛衍生物(9-顺式视黄酸)等,或以上联合治疗。选择最适疗法,决定于病人临床情况特别是分类如何(表 419-2),还须考虑生活方式。TIS 分期系统为"情况佳"的病例,干扰素-α 治疗收效亦佳;但中毒亦常见。还有几种现正进行临床试验的药物,似亦可用于这类病例,包括沙利度胺(thalidomide),9-顺式视黄酸(9-*cis*-retinoic acid),血管生成抑制剂等。

非 HODGKIN 型淋巴瘤

B 细胞淋巴瘤(B-cell lymphoma)常见于免疫抑制者。免疫系统的遗传性病变如 Wiskott-Aldrich 综合征和脏器移植时的免疫抑制疗法,都可发生 B 细胞恶变,出现寡克隆或单克隆性淋巴瘤。非 Hodgkin 型 B 细胞淋巴瘤是 HIV 感染的常见症候,晚期 HIV 病人中,每年发生此瘤的约 1.6%。HIV 感染者中发生淋巴瘤的相对风险,约为情况相当的未感染对照者的 60～100 倍。但在 HAART 情况下,B 细胞发生率似在减低。系统性淋巴瘤发生率,估计已比前 HAART 时代减低 50%,原发性 CNS 淋巴瘤已是罕见并发症,且只见于 HAART 治疗失败的病例。

AIDS 病人发生淋巴瘤的病原因素可能是多方面的。HIV 为淋巴瘤的发生提供准入环境。这种情况下发生的淋巴瘤,可以看做一种机会性肿瘤,也被认为是 AIDS 界定病。向 B 细胞发出的增生信号,无论来自功能失常的 T 细胞,异位产生的细胞因子还是感染(Epstein-Barr 病毒,或为 HIV-1 本身),都能促使 B 细胞群的多克隆性扩增(第 371 章)。扩增群体就成为遗传异常的作用靶,引起恶变(malignant transformation),而有几个主导克隆出现。有些 HIV 感染者中恶性 B 细胞的寡克隆性群体就能见证这种模型。最终可能出现单一的恶性克隆,即为单克隆性肿瘤。B

表 419-2

为 KAPOSI 肉瘤推荐的分期分类法

	情况佳(O)(下列全部)	情况差(1)(下列任一项)
肿瘤(T)	局限于皮肤和(或)淋巴结和(或)口腔细微损害*	肿瘤相关性水肿或溃疡,广泛性口腔 KS,胃肠道 KS,或其他非淋巴结性内脏 KS
免疫系统(I)	CD4 细胞数≥200/μL	CD4 细胞数<200/μL
系统性疾病(S)	无机会性感染或鹅口疮病史 无"B"类症状† 工作状况≥70(Karnofsky 法)	有机会性感染和(或)鹅口疮病史 有"B"类症状 工作状况<70(Karnofsky 法) 有其他 HIV 相关性疾病(如神经系统病变,淋巴瘤等)

* 口腔细微损害指局限于腭部的非结节性 KS。

† "B"类症状指不明原因发热,盗汗,非意愿性体重下降>10%,或腹泻持续 2 周以上。

仿 Krown SE, Metroka C, Wernz J. Kaposi's sarcoma in the acquired immune deficiency syndrome: A proposal for uniform evaluation, response, and staging criteria. J Clin Oncol, 1989, 7: 1201－1207.

细胞淋巴瘤中常见染色体异常,是编码免疫球蛋白的基因与 *MYC* 癌基因位点的易位(translocation)。AIDS 相关淋巴瘤中,75%以上至少有一个原癌基因(proto-oncogene)发生改变,还有很多人至少有一个肿瘤抑制基因(tumor-suppressor gene)有改变。AIDS 病人中约半数 B 细胞淋巴瘤和几乎所有原发性 CNS 淋巴瘤都有 Epstein-Barr 病毒(EBV)的遗传证据发现。还有很多互动因素,可能也在 HIV 感染病人的淋巴瘤发生中起到重要作用,它们是由 HIV 诱导的免疫功能紊乱联系起来的。KSHV 或 HHV8 感染就与 B 细胞淋巴瘤中的单一亚类有关,临床有体腔渗漏(积液)出现。这些侵袭性淋巴瘤染色体组常有来自 EB 病毒的物质。

临床上 AIDS 病人的 B 细胞淋巴瘤常为高度组织学征象,侵袭性临床经过。这类淋巴瘤几乎都是非分裂性小细胞,或为大细胞性组织学特征。低度淋巴瘤罕见,可能只是背景而不是与免疫抑制直接相关的肿瘤。B 细胞急性成淋巴细胞性白血病(acute lymphoblastic leukemia)和 T 细胞肿瘤也偶有报道。

多数病例都有结外病变,涉及胃肠道,CNS,肝,软组织,骨髓等处。据一份大系列病例报道,AIDS 病人中诊断为 B 细胞淋巴瘤的病人,近 80%都有结外病变。完全限于淋巴结的淋巴瘤实甚罕见。胃肠道淋巴瘤可见于从食管到肛门的任何部位。原发性 CNS 淋巴瘤组织学上常为成免疫细胞性(immunoblastic)(第414章),一般是发生在脑实质内的孤立性肿块性损害,而系统性淋巴瘤累及 CNS 则更多发生在脑膜。所有诊断为系统性非 Hodgkin 型淋巴瘤的 AIDS 病人,都应考虑对 CNS 的周密检查。

AIDS 病人的 B 细胞淋巴瘤分类大多是Ⅲ期(即波及膈两侧但无脏器受累)和Ⅳ期(已有脏器受累)。系统性"B"类症状常见,但 AIDS 病人发热不要轻率归咎于淋巴瘤,继发性感染病因也须排查。这些病人应按非 Hodgkin 型淋巴瘤方法分期,特别注意胃肠道,骨髓,CNS 等处。

原发性 CNS 淋巴瘤时,鉴别诊断主要应考虑的是鼠弓形虫(*Toxoplasma gondii*)感染和进行性多灶性脑白质病(progressive multifocal leukoencephalopathy;PML)(第414章)。PML 一般可由 MRI 时无钆(gadolinium)增强而与 CNS 淋巴瘤鉴别。淋巴瘤所致 CNS 损害 CT 扫描时是等密度或低密度的,而非对比增强,但 MRI 时可能增强,而与弓形虫病相似。但弓形虫病损害常为多发性,遍及中枢神经系统(neuraxis),而原发性 CNS 淋巴瘤则常为脑室旁的单个损害。能接触到的损害应由活检鉴别淋巴瘤和弓形虫病,还可以聚合酶链反应(PCR)法检查 EBV。原发性 CNS 淋巴瘤的瘤组织中都有 EBV,PCR 法扩增脑脊液中 EBV 诊断淋巴瘤病肿块性损害的敏感性和特异性,分别都在95%以上和80%~100%。

治疗

原发性 CNS 淋巴瘤的治疗有放疗和皮质激素,选用后者时,应在病人耐受程度内,尽快抽减。对那些尚有相当免疫功能,工作状态(performance status)评估亦佳的病人复发问题,如何处理为好,现正就有关疗法进行临床试验。

AIDS 相关 B 细胞淋巴瘤的治疗,过去既要考虑肿瘤的预后不良,也要顾及病人对剧烈化疗的耐受度有限。HAART 推出前,机会性感染和骨髓抑制常使大剂量化疗的应用受到限制。但自高效抗病毒药应用以来,病人免疫常已恢复,这些问题都已减轻。HAART 应用前,被认为对转归为负面影响的预后因素有 $CD4^+$ T 细胞数 $<100/mm^3$,年龄 >35 岁,静脉吸毒,Ⅲ期和Ⅳ期病变等。有些研究还把工作状态不佳和原有机会性感染也定为负面预后因素。

对免疫功能相对完好和 HAART 有效的"预后良好"病人,应作峻治和联合治疗。最常用的联合疗法是 CHOP 方案即环磷酰胺(cyclophosphamide)、多柔比星(doxorubicin)、长春新碱(vincristine)和泼尼松(prednisone)的联合疗法。但依托泊苷(etoposide)、长春新碱、泼尼松、多柔比星和环磷酰胺的输注疗法,收效亦佳。一般还须以造血生长因子缓解血细胞缺乏。抗反转录病毒治疗一般仍能继续,但有关这方面的系统性药动学研究仍很有限,药物相互间可能发生重要相互作用。有一项多中心研究发现茚地那韦(indinavir),3TC,d4T,与 CHOP 联合治疗,未见过多毒性反应,茚地那韦和多柔比星清除未受影响,环磷酰胺清除虽减低一半,但无临床影响。就诊时尚无 CNS 受累的病人,常以预防疗法防止 CNS 复发。这对非分裂小细胞型和骨髓、睾丸或鼻窦受累病例可能特别重要。还有资料显示诊断时肿瘤中 EBV 能提示 CNS 受累风险增加,故须对这类病人进行 CNS 预防。接受系统化疗病人完全有效率为50%~70%,其中有些病人可望获得长期无淋巴瘤存活。彻底根除非 Hodgkin 型淋巴瘤也是可能实现的,应努力争取。初治失利病例,尚无明确二线疗法可资推荐,但输注疗法和干细胞移植的经验已在增加。如有可能,这类病

人应尽量纳入临床试验。

HAART 治疗失败的重度免疫抑制和合并机会性感染病例，是一个特别复杂的治疗难题。有些病人选择皮质类固醇的姑息疗法，因为剧烈化疗可能使得免疫缺损和感染更为深重。但淋巴瘤一般生长迅速，如不峻治，就会死亡。对这些病人的治疗，只有在就治疗的风险和可能获益，让病人充分知情后再经深入讨论，才能进行，要向病人坦陈化疗和不化疗预后不良的实情。

其他癌症

HIV 感染者中 Hodgkin 病发生率，估计约为 HIV 血清阴性群体的 5 倍。HIV 感染并有 Hodgkin 病的患者，临床表现常为 B 类症状（即发热，盗汗，纳差，消瘦等），Ⅲ或Ⅳ期病变，结外病变等。组织病理学改变常为混合性细胞成分。有 Hodgkin 病的 HIV 感染者，化疗耐受性似比非 HIV 感染者差，肿瘤复发率则更高，但 HAART 效果预计要好得多。

HIV 感染者的 Hodgkin 病，应按非 HIV 感染者的 Hodgkin 病治疗原则进行治疗（第 298 章）。主要不同是增加预防机会性感染特别是卡氏肺囊虫肺炎的内容；治疗期间要特别注意感染性并发症的发生；还要预计到生长因子的需要，因为 HIV 感染宿主常有血细胞缺乏的情况。我们一般是继续抗反转录病毒疗法，但药物相互作用是可能发生的，有关这方面的情况，所知仍很有限。

涉危 HIV 群体中，乳头瘤病毒感染及与此相关的发育不良（dysplasias）是否发生率增加，尚有争议。同性恋男子中肛门癌发生率虽高，但 HIV 感染者中是否也增高，现仍未详，侵袭性宫颈癌增加则不明显。但是考虑到发育不良性损害可能为癌前性，故 HIV 感染妇女须注意追查宫颈情况（包括阴道镜检查），以及早发现恶变。Papanicolaou 试验（Pap 涂片）对 HIV 感染男女的癌症风险诊断和预后意义，也正在评估中。

HIV 感染者中，还有不少其他恶性病变的珍稀案例报道，但其发生率是否确已高于一般群体，现仍未详。虽然如此，HIV 感染在临床处理中的意义，仍应有所考虑。与抗反转录病毒药物可能发生的相互作用，机会性感染，以及骨髓和黏膜更易遭受损伤等，都须始终保持高度警惕。

推荐阅读

Allandice GM, Hole DJ, Brewster DH, et al. Incidence of malignant neoplasms among HIV-infected persons in Scotland. Br J Cancer, 2003, 89: 505 - 507.

苏格兰 HIV 感染者中恶性肿瘤发生率是一般人口的 11 倍。

Glaser SL, Clarke CA, Gulley ML, et al. Population-based patterns of human immunodeficiency virus-related Hodgkin lymphoma in the Greater San Francisco Bay Area, 1988 - 1998. Cancer, 2003, 98: 300 - 308.

1988—1998 年间旧金山大湾区 HIV 相关 Hodgkin 淋巴瘤的流行态势，强调此瘤的侵袭性，但自 HAART 应用以来，病情已有缓和，存活率也有提高。

Kirk O, Pedersen C, Cozzi-Lepri A, et al. Non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. Blood, 2001, 98: 3406 - 3412.

本文报道 HAART 对 AIDS 相关淋巴瘤产生的影响。

Knowles DM. Etiology and pathogenesis of AIDS-related non-Hodgkin lymphoma. Hematol Oncol Clin North Am, 2003, 17: 785 - 810.

AIDS 相关性非 Hodgkin 型淋巴瘤病因和发病机制的研究。鉴于遗传情况不同，提示可能不止一种发病途径。

Levine AM, Tulpule A. Clinical aspects and management of AIDS-related Kaposi's sarcoma. Eur J Cancer, 2001, 37: 1288 - 1295.

有关 AIDS 相关性 Kaposi 肉瘤临床表现、分期和治疗的精彩综述。

Little RF, Pittaluga S, Grant N, et al. Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: Impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. Blood, 2003, 101: 4653 - 4659.

报道 HAART 推出以来 AIDS 相关淋巴瘤性质的变化，提出的输注疗法如能从多中心协作试验中得到证明，可能成为一种特别有效的疗法。

Martin JN, Gancm DE, Osmons DH, et al. Sexual transmission and the natural history of human herpesvirus B

infection. N Engl J Med, 1998, 338: 948 - 954.
本文讨论人疱疹病毒8型(HHV8)的性传播和自然病史,并报告作者等所作HHV8血清流行病学研究。

Moses A, Nelson J, Bagby GC Jr. The influence of human immunodeficiency virus-1 on hematopoiesis. Blood, 1998, 98: 1479 - 1483.
有关HIV对造血系统影响的优秀综述。

Schmidt-Wolf IG, Rockstroh JK, Schlegel U, et al. Treatment options of AIDS-related lymphoma. Expert Opin Pharmacother, 2003, 4: 1331 - 1341.
AIDS相关淋巴瘤治疗选项的综述。

Sparano JA. Clinical aspects and management of AIDS-related lymphoma. Eur J Cancer, 2001, 37: 1296 - 1305.
AIDS相关淋巴瘤的优秀综述,包括临床表现、分期、治疗等内容。

(王贤才 译;宁敏磊,方嘉庆 校)



第 420 章
HIV 感染的肾、心、内分泌和风湿症候

Michael S. Saag

1 型人类免疫缺陷病毒 I 型(HIV-1)感染是多系统疾病,肺,胃肠,神经,血液和肿瘤等症候,文献中已有充分记载,主要是由于这些症候发生多,并常成为临床表现的突出一面。而与 HIV 相关的肾、心、内分泌和风湿病等症候,则表现较为隐匿,由于 HIV 感染者的存活时间仍在延长,治疗方法也日趋规范,临床医师遇到这些脏器系统病变的机会也在增多。

肾病

与 HIV 相关的肾病,可能是液体-电解质与酸碱紊乱,急性肾衰竭,偶合性肾病,还有与内在感染直接相关的一种肾小球病:**HIV 相关肾病**(HIVAN)。最初是在获得性免疫缺陷综合征(AIDS)病人中观察到的,故称**AIDS 相关肾病**,以后从无症状 HIV 感染者和有早期 HIV 病症状的病人中发现此症,故把定义扩大为包括所有 HIV 感染病人。自高效蛋白酶抑制剂茚地那韦(indinavir)问世以来,肾结石报道渐多。茚地那韦治疗期间,约 10% 患者有腰痛发生,有时伴有血尿。药物在肾收集管系统结晶,生成"泥沙"或为明显结石,引起肾绞痛(renal colic)。

液体-电解质和酸碱紊乱

晚期 HIV 感染病人常有液体-电解质紊乱。住院 AIDS 病人中,约 40% 发现血钠减低(hyponatremia),伴有血容量不足(hypovolemia),但血容量也可能是正常的(euvolemia)。血容量不足的最常见原因是胃肠道液体流失,也是这类病人血钠减低的最常见原因。血容量正常性低钠血症则大多是抗利尿激素释出失当综合征(syndrome of inappropriate antidiuretic hormone)所致,而其病因则以卡氏肺囊虫(肺孢子虫)(*Pneumocystis carinii*)感染、癌症及中枢神经系统疾病居多。低钠血症可使发病率和死亡率增高,特别是伴有某些机会性感染(opportunistic infections)如隐球菌病(cryptococcosis)时。

肾上腺功能不全(adrenal insufficiency)是低钠血症的次常见病因。虽然尸检报告中,常有肾上腺异常发现,但有明显肾上腺功能不全的病人,不到 5%。低钠血症,高钾血症,无阴离子间隙的代谢性酸中毒(non-anion gap metabolic acidosis),血容量不足,肾性盐流失,轻度肾功能障碍等,常以不同组合出现。

药物是 HIV 感染者发生液体-电解质紊乱的重要原因,与肾上腺功能失常时发生的改变可能很相像。注射喷他脒(pentamidine)的病人,可能发生血钾增高和无阴离子间隙的代谢性酸中毒。两性霉素 B(amphotericin B)可能引起低钾和低镁血症,肾小管性酸中毒,肾功能障碍等。膦甲酸(foscarnet)治疗可能发生游离钙减低,有时伴有肾功能减低。核酸类似物如西多福韦(cidofovir)和阿德福韦(adefovir)则与肾功能不全及电解质紊乱有关。接受阿德福韦治疗的病人,常有一种 Fanconi 样近端肾小管病(第 122 章)出现,特征为低磷酸盐血症和肌酐增高,阿德福韦治疗 24 周后,此症发生剧增。但以替诺福韦(tenofovir)治疗的病例,鲜有报道。治疗 AIDS 相关癌症的化疗药物,可以其直接肾毒作用引起液体-电解质紊乱,或为长期呕吐或腹泻所致胃肠道流失的影响。

急性肾衰竭

像很多慢性病一样,急性肾功能失常也可作为 HIV 感染病人治疗中的并发症出现。肾前性氮质血症(prerenal azotemia)常为液体摄入不足或胃肠道流

失增多继发血容量不足所致。急性肾小管坏死(acute tubular necrosis)可能是缺血引起的,一般为低血压或脓毒症所致,也可能是肾毒药物引起的。急性间质性肾炎(acute interstitial nephritis)是HIV相关疾病药物治疗时可能发生的另一并发症。HIV感染病人常用的潜含肾毒作用的药物见表420-1。

机会性感染,肾实质淋巴细胞或Kaposi肉瘤人侵,以及可能作为皮下注射吸毒并发症发生的淀粉样变性(amyloidosis),都能引起间质性肾炎。其他肾脏损害如乙型肝炎诱导的膜性肾小球肾炎(membranous glomerulonephritis),IgA肾病,细菌感染继发急性肾小球肾炎,巨细胞病毒(CMV)、真菌或分枝杆菌对肾实质的直接感染,溶血-尿毒综合征(hemolytic uremic syndrome)等,都与HIV感染者的肾功能失常有关。HIV感染者急性肾衰竭的处理,与未感染者的同类疾病并无不同(第116章)。

HIV相关肾病

定义

HIV相关肾病(HIVAN)是1984年被确定为一临床独特病种的。最初是称为AIDS相关肾病(AAN),很多研究者对AAN是AIDS的独特症候,还是静脉吸毒者(IVDU)与海洛因相关的肾病(HAN),而患者刚好又感染了HIV,提出疑问。进一步研究终使二者得到明确鉴别。AAN发生在从无静脉注射毒品劣习的人,包括儿童。有AAN症候的病人中,近半数有早期(无症状或轻微症状)HIV病。因此HIVAN取代AAN,成为此症的最适合术语。

表420-1
HIV-相关疾病治疗时常用的潜含肾毒作用的药物

阿昔洛韦	非类固醇抗炎药
氨基糖苷类	青霉素类
两性霉素B	喷他脒
阿司匹林	苯妥英钠
头孢菌素类	利福布丁
西多福韦	利福平
西米替丁	螺旋霉素
顺铂	磺胺类
氨苯砜	四环素
乙胺丁醇	噻嗪类
膦甲酸	甲氧苄啶
更昔洛韦	

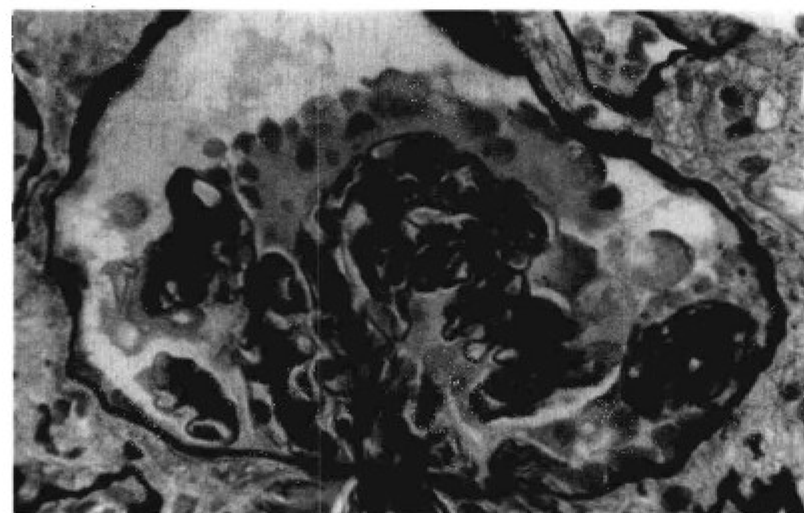


图420-1 HIV相关肾病患者的肾小球,可见肾小球毛细血管全面萎陷,系膜硬化增加,脏层上皮细胞增生成"帽"(乌洛托品银染,×400)。(William L. Clapp博士惠赠。)

流行病学

最早的HIVAN病例,是从大城市中心区域报道的,如纽约,迈阿密等,这里的HIV病人中,也有很多IVDU人员。与此相反,接纳的HIV群体主要为白人同性恋和双性恋男子的医疗中心如旧金山和国立卫生研究院等,就未在病人中见到HIVAN的肾改变,说明HIVAN是HAN的表现。近期流行病学资料证明:HIVAN病人中,约50%是IVDU,其余是同性恋和双性恋男子,海地移民,由异性接触感染HIV的妇女,以及受染妇女所生儿童,而她们很多都未有过静脉注射毒品的劣习。

90%以上HIVAN病人都是黑人。何以黑人发生率高,尚无确切解说,很多研究人员认为可能与辅助因素如二重感染、特异性免疫反应基因等有关。

病理和发病机制

HIVAN病人鉴定的典型肾损害是局灶性和节段性肾小球硬化(FSGS),约见于80%~90%病例。肉眼观察肾已肿大,但即使已到晚期尿毒症,皮质表面还是平整的。镜检早期损害为弥漫性系膜增生,肾小球硬化甚微。为数不一的肾小球出现节段性硬化,表现为脏层上皮细胞增生,胞质粗糙而有空泡,毛细血管壁萎陷,或被蛋白沉积封闭(透明变性),管腔还有泡沫细胞(含脂单核细胞)(图420-1)。Bowman腔常扩张,肾小管普遍损伤。肾小管小囊样扩张是HIVAN的特有改变,HAN的FSGS没有这样的报道

(图420-2)。间质性改变HIVAN一般为轻度水肿,并有单核细胞散在,而HAN时的改变程度较轻。同样,晚期HIVAN病时可有间质纤维化,HAN病时改变也不像这样突出。

HIVAN病因似与HIV对肾上皮细胞的直接感染有关。超微研究已从血管内皮和循环与组织中淋巴细胞中发现小管网状结构。还有些改变如肾和淋巴组织中很多以芽生形式出现的核小体,有些学者认为是提示病毒性病因。从显微切割的肾小球中,已检出前病毒HIV DNA。原位杂交(*in situ* hybridization)研究则已从足细胞(podocytes)、肾小管上皮细胞和滤过性单核细胞中,发现病毒mRNA,也能证明HIV为其病原。但HIVAN主要见于黑人,而白人同性恋男子中甚少,提示HIVAN的发生,肯定还有其他尚未发现的因素参与作用。

临床表现

HIVAN的特征是出现蛋白尿,肾病综合征,以及发展迅速的不可逆性氮质血症。蛋白尿一般甚重,并为早期症候。未治病例从诊断蛋白尿到末期肾病,HIVAN是4~16周,而HAN则为20~40个月。HIVAN和HAN还有一处临床差别,即HIVAN中有明显高血压的甚少,而急进型高血压正是HAN的特征。很多HIVAN病人虽有大量蛋白尿和低蛋白血症,却无末梢浮肿和全身浮肿。

早期显症性HIV病和AIDS临床症状出现前数月至数年,已有肾病被发现。从HIV感染儿童发现的HIVAN正在增多,似与母亲的HIV感染危险因素无关。预计HIVAN的发生率还会增多,任何HIV感染病人无论处于何期,如有原因不明性蛋白尿,就要想到这种可能。

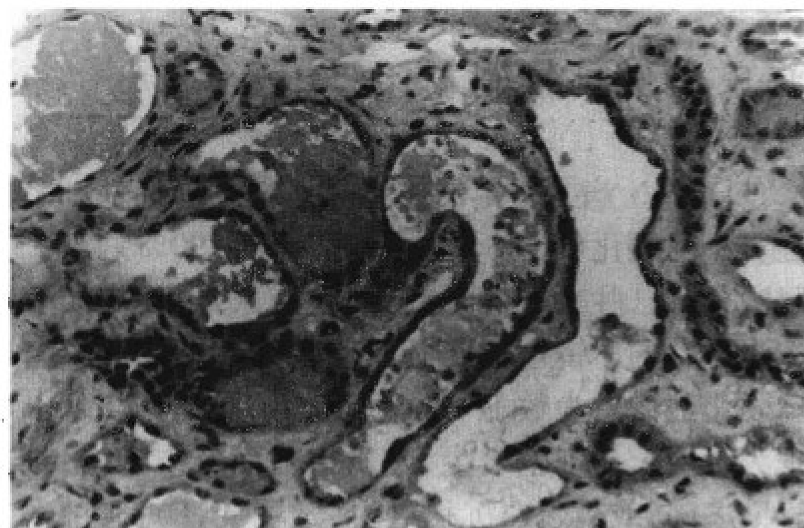


图420-2 HIV相关肾病患者的肾小管变性扩张,上皮细胞低平,核已丧失,有蛋白性管型(苏木精伊红染色,×200)(William L. Clapp博士惠赠)。

诊断

检查早期就应作尿蛋白定量和24小时尿肌酐清除量测定。其他肾功能障碍的可逆性病因如细菌感染,晶体尿,尿路梗阻等,应由尿培养、尿液分析和超声等检查排除。HIVAN早期肾即增大,以后整个病程中都是肿大的。由于HIV感染病人以肾病综合征(nephrotic syndrome)出现的肾损害,还有与乙肝有关的膜性肾病,膜增生病,免疫复合体性肾小球损害等,因此应由肾活检作出确切诊断。如能取得肾组织,就可由上述FSGS并有肾小管受累的典型特征,诊断HIVAN。

治疗

很多疗法都可使转归改善,包括肾功能障碍恢复,蛋白尿明显减轻等。治疗的主要内容是:高效抗反转录病毒治疗(HAART),一般都还包括一种强烈蛋白酶抑制剂,结合其他疗法如皮质类固醇,血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂等。前HAART时期已发现:皮质类固醇(泼尼松每日60 mg共2~6周),能使进行性氮质血症被部分逆转,使部分病人免于透析。有几份无对照研究证明:ACE抑制剂卡托普利(captopril)或福辛普利(fosinopril),治疗由活检证实的HIVAN有效。高效抗反转录病毒治疗的同时,加用ACE抑制剂,可使病人转归改善。

高蛋白、高热量膳食的营养支持,适当调整肾毒药物剂量,都是至关重要的。晚期HIV病已达末期肾病阶段时,血透析在延长病人生命上,作用有限。但在AIDS病人中,血液透析能使病人生命明显延长。无症状和有早期症状的HIV病患者,存活时间较长,有些病人可在长期血透下生活6年以上。如条件合适,也可考虑腹膜透析。持续不卧床腹膜透析(continuous ambulatory peritoneal dialysis)比血透有几项优点:不致因血透膜发生白细胞减少,发生贫血的较少,理论上HIV感染T淋巴细胞因膜诱导而释出的细胞因子也能减少。但持续不卧床腹膜透析也有一缺点,即腹膜炎发生较多。适选HIV感染病人,肾移植也是重要选项。现正研究防止排异反应,免疫抑制疗法须达何种强度。

心脏病

HIV 感染病人已有很多心脏异常改变的报道,包括心室功能失常,心肌炎,心包炎,心内膜炎,心律失常等。但心脏最常见的受累情况是临床寂静无闻,而在尸检时意外发现异常。如有临床症状,可能为虚弱症候,很多都已危及生命。但与 HIV 相关肾病不同,尚无特异性心脏综合征或疾病状态报道。

流行病学

尸检统计 25% ~75% HIV 感染病人有心脏异常。最常见的是心肌病,占心脏异常的 90%。心包病时附近心肌亦常受累,约占心脏异常的 20% 以上。尸检统计中,由组织学检查证实的心内膜炎病例约 3% ~5%。未发现与心脏病有关的典型流行病学因素,包括年龄,性别,种族,获得 HIV 感染的方式等。虽然心脏异常以 AIDS 病人较多,但约 30% 有早期症状的 HIV 病人,也能由超声心动图和心电图发现异常。由于因抗反转录病毒疗法而发生的血脂增高正在增多,预计 10 年后缺血性心脏病的发生也会增加。

病理和发病机制

HIV 相关心脏病可能是同时发生的机会性感染或恶性损害转移蔓延,但最常见的还是淋巴细胞对心肌的浸润,或为非特异性心肌炎。心肌炎发生机制仍未明了,很多学者认为可能是 HIV 本身直接引起的。其他病毒如 CMV 也能引起心肌炎,但 HIV 相关心肌病时,典型"鹰眼"包涵体("owl's eye" inclusion bodies)实很少见。其他机制如病毒后心肌炎,儿茶酚胺诱导性心肌炎等虽有设想,但验证资料甚少。

尸检时检查心脏组织,已发现多种机会性感染和恶性损害。感染性因素中,最常见的是真菌和病毒类病原体,其次是细菌和寄生虫感染(表 420-2)。虽然入侵病原体生前即能从另一原发部位处检出,但心脏受累能在尸检前发现的实不多见(<2%)。主要是由于 HIV 感染时的心脏病临床常寂静无闻,而临床医师对此的警惕性也不高。Kaposi 肉瘤和转移性淋巴瘤是入侵心脏报道最多的肿瘤性病变。原发性心脏淋巴瘤也偶有报道。

心包病时附近心肌几乎都已受累。心包炎一般是非特异性的,有病原发现的,以 Kaposi 肉瘤及结核分枝杆菌、新型隐球菌等病原体最为常见。治疗 HIV 相关病变的药物如用于 Kaposi 肉瘤的多柔比星(doxorubicin),也能损伤心肌。其他毒素、维生素缺乏、代谢异常(如甲状腺功能减退)也能引起心肌功能失常和心包病。

尸检时约 3% 病例有心内膜病发现,一般为非细菌性血栓性(消耗性)心内膜炎或愈合性细菌性心内膜炎。消耗性心内膜炎(marantic endocarditis)的确切病因现仍未详,但在其他长期消耗性疾病和癌症中亦有报道。赘生物一般都在二尖瓣,但有此症的 AIDS 病人中,29% 是在三尖瓣上。尸检时发现的消耗性心内膜炎,50% 以上脾和脑都有明显栓塞。AIDS 病人中,很少有细菌性心内膜炎报道。以前细菌性心内膜炎发作的已愈合损害,尸检中虽有报道,但临床意义不大。

临床表现

HIV 感染病人的心脏病大多临床静寂无闻。如有症状,一般也与非 HIV 感染者的心肌炎、心包炎相同,表现如发热,呼吸困难,胸痛,疲困,咳嗽,端坐呼吸等。体检时最常见体征是肝肿大和颈静脉充盈,其次是啰音,收缩期杂音,S_3 奔马律等。以心脏病症候前来就诊的病人,最常见的临床症候是濒临压塞的晚期心包病体征。

表 420-2

HIV-感染病人心脏疾病的感染性病因

细菌类	病毒类
细菌(心内膜炎)	巨细胞病毒
结核分枝杆菌	单纯疱疹病毒
鸟胞内分枝杆菌	人类免疫缺陷病毒
星形诺卡菌	
放线菌	**原虫类**
	鼠弓形虫
真菌类	卡氏肺囊虫
新型隐球菌	
荚膜组织胞浆菌	
粗球孢子菌	
念珠菌	
曲霉	

诊断

胸片发现心脏扩大，是 HIV 感染病人发生心脏病的重要标志。右室肥大常为肺动脉高压所致，这在 AIDS 病人常是严重或复发性机会性肺炎造成的。左室和左右心室增大是任何病因性充血性心肌病的典型表现。肌钙蛋白(troponin)是心肌损伤的标志物，血清肌钙蛋白水平增高，有助于心肌炎、不稳定性心绞痛、急性心肌梗死等的诊断。测定血清中脑利尿钠肽(brain natriuretic peptide)，有助于左室功能失常的确定，疑为充血性心肌病时用于筛查。超声心动图是敏感性和特异性更高的非介入性检查项目，可用于心室功能失常程度的检查，如有心包积液，亦可确定波及程度。检查时无心脏症状的 HIV 感染病人，经过数次超声心动检查，50% 以上病例都能发现异常。最常发现的心脏改变是心室扩大，心包渗漏，心室运动减弱(hypokinesis)等。由于整体来说，心脏病是寂静无闻的，因此另一部位很可能也有浸润性病变被发现和诊断，但因 HIV 感染者的心脏病现有治疗方法不多，因此如无心脏症状无需常规进行超声心动检查。HIV 感染病人中心内膜心肌活检(endomyocardial biopsies)经验还很有限，但如病人有心脏病征，尚未作出特异诊断，心内膜心肌活检也不失为一重要的确诊途径。

治疗

支持疗法包括利尿疗法，必要时减低前、后负荷。矫治心律失常应由治疗心肌病开始。心包病须精心调理容量，不可剧烈利尿及减低前负荷。如有心包压塞(pericardial tamponade)，即须手术。如心脏病已知病原，应针对病原体或癌症给予相应治疗。

内分泌病

明显内分泌功能失常不是 HIV 感染时的突出表现。虽然如此，内分泌系统中的所有腺体，仍可受到机会性感染和癌症的侵袭，治疗 HIV 相关病变的药物，也可能影响及此。如 HAART 即可伴有血脂增高和脂肪代谢障碍，特别是应用某些蛋白酶抑制剂时。这些病变的确切病因，现仍未详。内分泌病表现常甚隐晦，故可成为诊断难题。

肾上腺功能失常

肾上腺(adrenal gland)是 AIDS 病人尸检时最常受累的内分泌腺，但有肾上腺功能减退临床症候的 AIDS 病人不到 8%。死后检查最常见病理改变是广泛性脂类匮乏和不同程度的肾上腺坏死。肾上腺有病理改变的病人中，约半数肾上腺有 CMV 入侵。还有 5% ~12% 病例为鸟型分枝杆菌复合菌组，Kaposi 肉瘤，新型隐球菌，荚膜组织胞浆菌等。药物治疗也可能累及肾上腺，如酮康唑(ketoconazole)(肾上腺功能失常)，利福平(rifampin)(皮质醇清除增多)等。醋酸甲地孕酮(megestrol acetate)抑制下丘脑-肾上腺系统，停药可致肾上腺功能减退。很多 HIV 感染病人都有疲惫、纳差、呕吐、直立性低血压和低钠血症等症状，但经常规实验室检查符合肾上腺功能减退条件的，只是少数。

晚期 HIV 病人，早 8 点血浆皮质醇基础水平常比无症状者和未受染健康者高。但其他 ACTH 依赖性类固醇如脱氧皮质酮(DOC)，化合物 B，18-羟-DIC 等都不增高，对 ACTH 刺激回应迟钝，可知肾上腺储备是低于正常的。ACTH 刺激后 60 分钟，血浆皮质醇水平未能增达 20 μg/dL 以上的，应考虑肾上腺功能减退，或为发生此症的高危人员。血浆皮质醇水平减低时，血浆 ACTH 水平仍为正常甚至低于正常，提示有些 HIV 感染病人的肾上腺功能减退是原发性垂体或中枢神经系统病变引起的。HIV 感染者的肾上腺功能减退的治疗，与其他病人的肾上腺功能失常时相同(第 240 章)。

性腺功能减退

HIV 感染者临床最常见的内分泌功能失常是性腺功能减退(hypogonadism)。男性 AIDS 患者半数以上性欲减低(decreased libido)，约 30% AIDS 病人有阳痿(impotence)，并常伴有血清睾酮水平减低。AIDS 男子血清促性腺激素(gonadotropin)水平可能低于正常，或在性腺功能减退情况下仍在"正常范围"的失当水平。对这些性腺功能减退男子，检测其垂体对促性腺素释放激素(gonadotropin-releasing hormone)的回应时，发现促黄体激素(luteinizing hormone)和促卵泡激素(follicle-stimulating hormone)释

出正常,提示中枢性性腺功能减退源出下丘脑。有些研究发现性腺功能减退男子的促黄体激素和促卵泡激素水平仍有适当增高,故为原发性睾丸功能失常。有些药物如酮康唑,更昔洛韦(ganciclovir),阿昔洛韦(acyclovir)等,都可伴有睾酮水平减低或精子生成(spermatogenesis)减少。长期应用醋酸甲地孕酮,男子睾酮水平都会减低。女子性腺功能减退研究不多,但晚期 HIV 病妇女中,常有月经失调。

甲状腺病

整个 HIV 病程中,甲状腺功能都保持相当正常。促甲状腺素浓度减低的情况下,甲状腺素(thyroxine;T_4)、三碘甲腺原氨酸(triiodothyronine;T_3)和游离甲状腺素指数(FTI)水平低下,即所谓甲状腺功能正常性病态综合征(euthyroid sick syndrome),在非卧床 HIV 感染病人中实很罕见。但非卧床晚期 HIV 病人常有 T_4 树脂摄取减低和 T_4 结合球蛋白水平增高,而 T_3 和 T_4 水平大多仍在正常范围。CMV、卡氏肺囊虫、新型隐球菌、Kaposi 肉瘤和淋巴瘤等对甲状腺的继发性侵袭也有报道。但是即使甲状腺已有机会性感染入侵,整个病程中甲状腺功能一般也是正常的。不过虽然临床甲状腺病相对少见,但 HIV 感染病人如有疲惫,不适,精神状态改变,生长不良等症候,甲状腺功能减退毕竟为一潜在可治病因,因此仍应常规进行检查。

HIV 感染病人甲状腺功能减退的次常见病因是药物的不良反应。酮康唑偶与原发性甲状腺功能减退相关。对肝微粒体酶为强烈诱导剂的药物如利福平等,可使 T_4 清除增加。

代谢异常

血钠减低是 HIV 感染者最常见的电解质紊乱(见肾脏病部分)。糖类代谢障碍也有报道,与机会性病变对胰的直接侵袭和药物治疗影响有关。尸检统计,约 35% 病例胰有 CMV,弓形虫病,Kaposi 肉瘤和淋巴瘤等所致损害。但有 1 型糖尿病的只有数例报道。低血糖症(hypoglycemia)往往是药物的直接毒性作用,致使 β 细胞提前释出胰岛素,而有低血糖症发作,它可能很重并持续很长时间。最常引起低血糖的药物是喷他脒异硫酸盐(pentamidine isothionate),约见于接受本品治疗病例的 4% ~33%。肾功能障碍是发生喷他脒性低血糖症的诱发因素。虽然喷他脒所致低血糖症大多是注射用药时发生的,但雾化吸入时也有数例报道。更令人关注的是胰岛素抗性问题,接受含蛋白酶抑制剂的 HAART 治疗的病人中,约半数发生胰岛素抗性。HIV 病人的胰岛素抗性,处理上似与非 HIV 病人无何不同,虽然有关二甲双胍(metformin)与噻唑烷二酮类(thiazolidonediones)或二者合用的正规比较研究尚未完成。运动和营养是治疗胰岛素抗性的主要内容。

钙代谢障碍虽说罕见,但也有报道。低钙血症见于 HIV 相关白血病和淋巴瘤。一般是药物治疗引起的,如两性霉素 B 和膦甲酸,因能诱导镁的流失而使游离钙减低。甲状旁腺组织中虽已有 CMV 发现,但由此引起甲状旁腺功能减退的则极罕见。

HIV 感染者常有血脂增高(hyperlipidemia)。无症状 HIV 病和 AIDS 病人中,约 50% 有孤立性甘油三酯增高。HIV 消瘦综合征(wasting syndrome)病人虽都有高甘油三酯血症,但血清甘油三酯增高水平与消瘦程度并无相关性。

在 HAART 时期,接受蛋白酶抑制剂治疗的病人,已发现有血浆甘油三酯和胆固醇水平增高现象。最初利托那韦(ritonavir)被认为是这些代谢异常最可能的原因,但以后发现茚地那韦(indinavir),奈非那韦(nelfinavir),沙奎那韦(saquinavir)等,也能引起这类改变。不含蛋白酶抑制剂的治疗,也有发生这类综合征的个案报道。有些接受 HAART 的病人,发现体内脂肪分布失常。很多 HAART 病人四肢都有一定程度的外周性脂肪丧失(脂肪营养障碍),而腹部脂肪大量聚集(所谓蛋白酶瘤胃〈protease paunch〉),乳房亦如此;约 10% 病例症候严重。HAART 接受者中,常有颈背脂肪增多("水牛背")的报道,但是有关"水牛背"发生率的队列比较研究却证明 HIV 感染者与年龄相当的非 HIV 感染者之间,并无不同。有"水牛背"征的病人,皮质醇水平仍正常,但有不同程度高甘油三酯血症即脂肪代谢障碍。对待这种综合征,目前尚无成熟的治疗方案,但剧烈运动锻炼可能是最易受益的。严重病例 HAART 须作适当调整。

风湿症候

HIV 病的风湿症候发现日多。约 33% ~75% HIV 感染病人有筋骨症状,可以各种风湿症候出现(表 420-3)。病情轻重不一,从间歇性关节痛到体质

表 420-3

HIV 感染相关性风湿病

自身免疫现象	**肌病**
抗心脂抗体	感染性(脓毒性)肌炎
抗粒细胞抗体	肌痛
抗淋巴细胞抗体	特发性
抗核抗体	齐多夫定相关性
抗血小板抗体	坏死性非炎症性肌病
循环中免疫复合体	线形杆菌多肌炎
冷球蛋白	多肌炎
类风湿因子	脓性肌炎
皮肤病	**Sjögren 综合征**
皮肌炎	干燥综合征
面颊潮红	**血管炎**
银屑病	中枢神经系统血管炎
关节病变	嗜酸性血管炎
关节痛	Henoch-Schönlein 紫癜
关节炎	过敏性血管炎(药物诱导性)
起止点病	白细胞破碎性血管炎
HIV-相关性关节炎	结节性多动脉炎
"疼痛性关节综合征"	非特异性血管炎
银屑病性关节炎	
反应性关节病	
Reiter 病	
脓毒性关节炎	
系统性红斑狼疮(狼疮样综合征)	

消耗的关节炎和血管炎不等。很多自身免疫抗体都与 HIV 感染相关,包括抗核、抗血小板、抗淋巴细胞、抗粒细胞、抗磷脂(抗心脂及狼疮抗凝)等抗体,以及免疫复合体、类风湿因子和冷球蛋白等。有些病人虽有这些抗体存在,但是他们发生风湿症候的确切机制仍未明了,很可能是随具体障碍而异的。

关节痛

HIV 血清转化急性期,除发热、肌痛、头痛、咽痛、痉挛性腹痛和淋巴结病外,关节痛(arthralgia)也是常见症候。症状轻微的 HIV 感染者中,约 1/3 有广泛性关节痛。有些病人在齐多夫定治疗开始后出现关节痛和肌痛,但这些症状一般都是自限性,治疗开始后 4~6 周即可消失。"疼痛性关节综合征"(painful articular syndrome)的特征是关节剧痛持续约 2~24 小时,虽不常见,但却能使人难以工作,口服非类固醇抗炎药(NASID)及麻醉性镇痛剂都无效验。病因未详。除疼痛性关节综合征外,其他与 HIV 相关的关节痛症候,大多可以 NSAID 治疗。

肌痛

以肌痛、近端肌软弱和消瘦为特征的多肌炎样症候,HIV 感染者中已有数例报道,也是少数病例初期 HIV 界定性表现。肌酐磷酸激酶(creatinine phosphokinase)水平增高(比正常高出 5 倍以上)和肌电图异常等,则与特发性多肌炎时无何不同。肌活检可见坏死、纤维化和炎症改变,但一般都比非 HIV 感染者轻。老人肌炎活检时常能见到线状杆菌,但如青年人肌活检时有此物,特别是无炎症迹象时,即提示可能存在 HIV 感染。

虽然从滑膜组织中偶能发现病毒样颗粒,变性肌细胞的胞浆中也偶能检出 HIV p24 抗原,但并未鉴定到作为病原的特异性病毒。从肌炎病人肌组织中培养 HIV-1 的尝试,均未成功。

长期接受齐多夫定治疗的病人,可能发生肌炎,表现为肌肉软弱,磷酸肌酐激酶水平增高,肌痛等,活检可见炎症细胞贫乏的肌病现象。齐多夫定相关肌炎停药后常能消失,再次用药时又可复发。HIV 相关性多肌炎尚无确切疗法,但有些病人在皮质类固醇治疗下症状缓解。如拟用皮质类固醇治疗,已有免疫缺损的宿主再遭免疫抑制时可能构成的风险,也是必须认真考虑的。

REITER 综合征

Reiter 综合征(第 279 章)约见于 10% 有关节炎症状的 HIV 感染病人,还有 10%~20% 被归类为"反应性关节炎"(reactive arthritis),因为他们没有 Reiter 综合征中的非关节症候。HIV 感染和非感染病人的 Reiter 综合征都以严重持续性寡关节炎为特征,并有尿道炎,结膜炎,口腔无痛性溃疡,脓溢性角皮病(keratoderma blennorrhagicum)或环状龟头炎(circinate balanitis)等症候。Reiter 综合征的临床症候,可能发生在最初诊断 HIV 感染之前,也可能发生在这之后,但最常见的还是在免疫缺陷发生后出现。HIV 感染并有 Reiter 综合征的病人,65%~75% 为 HLA-B27 阳性。但非洲有 Reiter 综合征或反应性关节炎的 HIV 感染者中,HLA-B27 检出率并未增加,提示他

们涉及的是其他基因标记物。与志贺菌、弯曲菌、脲原体(*Ureaplasma*)及其他细菌相关的反应性关节炎，偶亦见于有 Reiter 综合征的 HIV 感染者。但是同时伴有性传播疾病，可能被证明是重要病原因素。

伴有 Reiter 综合征的 HIV 病人，治疗选项有限。NSAID 治疗收效甚微，而在前 HAART 时期，动用较强免疫抑制剂如氨甲蝶呤(methotrexate)和硫唑嘌呤(azathioprine)后不久，就可能发生 Kaposi 肉瘤之类机会性感染。现在还不清楚：在 HAART 时期应用这些药物，是否也会迅速发生这些病变。

SJÖGREN 综合征

AIDS 病人中，有干眼症(xerophthalmia)和口干燥症(xerostomia)的报道日多，二者都是 Sjögren 综合征(SS)(第 282 章)的典型症状。临床所见酷似特发性 Sjögren 综合征，包括干燥症状，Schirmer 试验阳性，涎腺异常空虚，活检亦有改变。因此有人认为如有 AIDS，特发性 Sjögren 综合征的诊断即可排除。患者以男性为主，无抗 Ro/SS-A 和抗 La/SS-B 抗体，也无充分界定的结缔组织病，并以 HLA-DR52 和 HLA-DR5 等位基因取代典型的 A1，B8，DR3，DR2，DQ1/DQ2 等抗原，涎腺组织中浸润的主要是 $CD8^+$ 而非 $CD4^+$ 淋巴细胞等，都是 AIDS 相关性 Sjögren 综合征的特征，而不同于经典型特发性 Sjögren 综合征。治疗以对症疗法为主。

脓毒性关节炎

关节腔感染，HIV 感染病人不常见。个案报道有涉及真菌类病原体如新型隐球菌(*C. neoformans*)，荚膜组织胞浆菌(*H. capsulatum*)，申氏孢子丝菌(*S. schenkii*)等，以及分枝杆菌，一般化脓菌等。HIV 感染者的脓毒性关节炎，诊断和治疗都与非 HIV 感染者相同。

HIV 相关性关节病

中晚期 HIV 病人中，有一种相对罕见的关节炎报道，患者没有其他风湿病发现，即所谓 HIV 相关性关节病(HIV-associated arthropathy; HIVAA)，是一种单或寡关节炎，但病情常较重，主要累及膝和踝，持续 1 周至 6 月。未发现关节外症候。滑液为非炎症性，但活检可见慢性单核细胞浸润的轻度滑膜炎。类风湿因子，抗核抗体，抗 DNA 抗体，抗 RNP、Sm、Ro/SS-A、La/SS-B 等抗体皆阴性。未发现主导 HLA 型。NSAID 治疗有些作用，但有些病人仍需关节内注射类固醇。

血管炎

与 HIV 感染有关的血管炎(vasculitis)(第 284 章)已有几种报道。报道最多的是结节性多动脉炎型的坏死性血管炎，表现为末梢感觉性或感觉运动性神经病。血管炎累及神经、皮肤和肌肉的中等大小血管。已报道的 HIV 相关性结节性多动脉炎病人中，没有乙肝表面抗原阳性的。有 2 例发现为原发性中枢神经系统血管炎，其中 1 例有持续性水痘 - 带状疱疹病毒感染。淋巴瘤样肉芽肿病(lymphomatoid granulomatosis)在 HIV 感染病人中也有报道。Henoch-Schönlein 紫癜亦偶见，但未发现确切病因。药物诱导的过敏性血管炎，一般以皮肤病形式出现，已有报道的相关药物有青霉素，甲氨苄啶 - 磺胺甲恶唑(TMP-SMZ)，阿米替林(amitriptyline)，灰黄霉素(griseofulvin)等。利福布汀(rifabutin)治疗时有数例葡萄膜炎(uveitis)报道，特别是该药与氟康唑(fluconazole)和克拉霉素(clarithromycin)合用时。

现在还不清楚：HIV 相关性血管炎是 HIV 对血管的直接入侵，还是对内在病毒感染作出的免疫学反应，或为针对入侵血管组织的某种机会性病毒类病原体作出的反应。像 HIV 病人的其他严重风湿症候一样，由于宿主存在的免疫缺陷情况，治疗选项是很有限的。

推荐阅读

Cotter BR. Epidemiology of HIV cardiac disease. Prog Cardiovasc Dis, 2003, 45: 319 – 326.
HIV 心脏病的流行病学。强调胰岛素抗性增加，血脂异常和脂肪营养障碍综合征都可使动脉

粥样硬化发展加快。
Etzel JV, Brocavich JM, Torre M. Endocrine complications associated with human immunodeficiency virus infection. Clin Pharm, 1992, 11:705 – 713.
HIV 感染病人内分泌改变的实用评述。
Fernandez SM, Cardenal A, Balsa A. Rheumatic manifestation in 556 patients with human immunodeficiency virus infection. Semin Arthritis Rheum, 1991, 21:30 – 39.
556 例 HIV 感染病人的风湿症候分析，这是已发表文献中涉及病例数最大的一份，并有大量图表。
Gherardi R, Belec L, Mhiri C, et al. The spectrum of vasculitis in human immunodeficiency virus-infected patients. Arthritis Rheum, 1993, 36:1164 – 1174.
HIV 感染病人的血管炎并发症虽不常见，但种类繁多，本文对此作了全面评述。
Huang JS, Wilke SJ, Dolan S, et al. Reduced testosterone level in HIV-infected women with weight loss and low weight. Clin Infect Dis, 2003, 36:499 – 506.
HIV 感染妇女与其年龄和体重相当的对照组比较，证明睾酮水平下降明显（减幅可达 50%）。
Kimmel PL, Barisoni L, Kopp JB. Pathogenesis and treatment of HIV-associated renal diseases: lessons from clinical and animal studies, molecular pathologic correlations, and genetic investigations. Ann Intern Med, 2003, 139:214 – 226.
HIV 相关肾病发生机制和治疗综述，根据临床、动物实验和遗传研究，充分证明 HAART 的疗效，以及类固醇和 ACE 抑制剂可能起到的作用。
Klotman PE. HIV-associated nephropathy. Kidney Int, 1999, 56:1161 – 1176.
HIV 相关肾病的综述，包括病因，临床表现，HIVAN 的治疗等。
Moroni M, Antinori S. HIV and direct damage of organs: Disease spectrum before and during the highly active antiretroviral therapy era. AIDS, 2003, 17(Suppl 1):S 51 – 64.
HIV 对脏器的直接损害，分析 HAART 问世前后疾病谱，包括心脏、肾和血液等。
Rao TK. Acute renal failure syndromes in human immunodeficiency virus infection. Semin Nephrol, 1998, 18:378 – 395.
有关 HIV 病时肾脏并发症的精彩综述。
Schambelan M, Benson C, Carr A, et al. Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: Recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. J Acquir Immune Defic Syndr, 2002, 31:257 – 275.
分析抗反转录病毒治疗期间发生的代谢紊乱，并就其处理对策提出指导意见，反映国际 AIDS 协会与美国专家组的观点。
Smith MC, Austen JT, Casey JT, et al. Prednisone improves renal function and proteinuria in HIV associated nephropathy. Am J Med, 1996, 101:41 – 48.
作者等的病例分析证明类固醇（泼尼松）治疗 HIVAN，能使肾功能的转归改善。

（王贤才 译；宁敏磊，方嘉庆 校）

第421章
HIV感染和AIDS的治疗

Henry Masur

上世纪70年代后期,第二批获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome; AIDS)在美国发现时,处理侧重在对机会性感染(opportunistic infections)的及时诊断和治疗上。医生们发现此举可使生命稍有延长。从初发AIDS界定性机会性病变到死亡的中位数时间约9个月,多数病人都在机会性病变初发后2年内死亡。到20世纪80年代中期,人们对最常见机会性感染的化学预防热情日增,尽管当时市售药物中,还只有甲氧苄啶-磺胺甲恶唑(TMP-SMZ)是可能有效的。TMP-SMZ能预防耶氏肺囊虫肺炎(PCP)、弓形虫病和某些细菌感染。TMP-SMZ化学预防,在防止机会性并发症、延长生存时间上都极有效。而自利福布汀(rifabutin)和以后克拉霉素(clarithromycin)、阿奇霉素(azithromycin)的相继推出,鸟型分枝杆菌复合菌组的化学预防和存活率提高,也是切实可行的了。对结核分枝杆菌的化学预防,也能使患者存活时间延长。

1987年齐多夫定(zidovudine)获准应用,使得造成免疫抑制的内在病因反转录病毒(逆转录病毒)第一次得到治疗的可能。当时的核苷类药物如齐多夫定,去羟肌苷(didanosine),扎西他滨(zalcitabine),司他夫定(stavudine)等的单药治疗,可使人类免疫缺陷病毒(HIV)所致免疫功能下降的进程放慢,HIV相关机会性感染减少,存活时间延长。抗感染性化疗与核苷类抗反转录病毒疗法(ART)联合应用,以综合治疗的方式,努力改善病人的生命质量,延长病人生命。但是这些核苷类药物的抗病毒和增强免疫作用都很有限,也不能持续很久。不出6~18月,很多病人就会发生抗核苷病毒。等到病人体内的病毒负荷又恢复到核苷治疗前的水平,$CD4^+$ T淋巴细胞计数又开始下降,病人也对机会性病变恢复易感状态。

20世纪90年代中期开发出作用更强的ART药物,发现联合治疗比单药治疗更为有效,从而推出抗病毒和免疫学效应更强、持续时间更久的疗法,收到更好的临床效果。对那些来到医疗中心就诊,能够并且愿意服药治疗的HIV病人来说,这是处理上的一次重大进步。服用这些药物,由于药物毒性或给人带来的不适,对各社会和经济阶层的病人来说,都是一个不小的考验,但是很多能耐受和认真执行这些疗法的病人,生命质量和寿命确实大有提高。

当前的治疗策略是为单个病人开发出有持久功效的治疗方法,即扩大这种可能性,使病人在既无相关疾病也无药物相关并发症的情况下,存活更长时间。实施这样的疗法,就要及早发现HIV感染(即在发生严重免疫抑制和临床事件前发现HIV),并为病人提供全方位的医疗服务。还要确定哪种药物疗法是安全而持久有效的。治疗还要因人制宜,以最大程度地取得病人的长期合作,减少药物毒性或药物相互作用对病人寿命及生命质量造成不利影响。

HIV和AIDS的治疗可归纳为3大内容:(1)ART;(2)预防机会性感染;(3)治疗HIV相关并发症。要在病人尚未发展到极度虚弱或危及生命前,通过治疗防止HIV相关并发症,尽可能不使病人的生活方式被打乱,一旦发生并发症,要及时给予治疗。

抗反转录病毒疗法

抗反转录病毒疗法(ART)应在HIV感染病人免疫功能下降到可使HIV相关并发症发病风险明显增加前开始。这条一般性治疗原则虽说合理,但实际运作并非易事。很多有高危行为的病人,并不认可筛查HIV感染的实用性。很多病人还是在发生急性PCP或隐球菌性脑膜炎,$CD4^+$ T淋巴细胞数已减低(如<400/μL)时,才被第一次纳入医生视线。对那些由于$CD4^+$ T淋巴细胞数还较高,尚未引起医生关注的病人,临床医生应该认识:虽然$CD4^+$计数是提示机会

性感染易感性(susceptibility)的可靠指标,但是这种易感性是连续性的。虽然医生们往往认为当 $CD4^+$ 减至某个水平时,对特定机会性感染的易感性就会急剧增加,但是这些阈限也只是大致如此。因此等到 $CD4^+$ T 淋巴细胞数减至 200/μL 开始 ART,并不能保证 PCP 不致发生,因为有 5% ~10% PCP 病例是在 $CD4^+$ >200/μL 时发生的,有些甚至是在 $CD4^+$ 为 400~500/μL 时发生。其他机会性病变如肺炎球菌性肺炎,结核,Kaposi 肉瘤,淋巴瘤等,在 $CD4^+$ 计数任何水平时,发生率都可增高。HIV 感染病人任何 $CD4^+$ 计数水平时,发生机会性感染的风险都会有所增加。对医卫人员和病人来说,重要的是:感染易感性增加到什么程度,ART 毒性、不便、药物相互作用和费用等问题都不容考虑了。

除了 $CD4^+$ T 淋巴细胞计数单项外,还可由其他因素来评估感染的易感性。血浆 HIV 病毒负荷和是否有过任何 HIV 相关并发症,也与免疫学进展和临床并发症的易感性有关。其他检验参数如胞毒性 T 淋巴细胞($CD8^+$)计数,体外淋巴细胞功能测定,血浆巨细胞病毒(CMV)负荷等,对机会性感染的易感性也有提示作用,但如何把这些测试结果用于临床实践,还不是很清楚。

除非病人表示并能切实做到遵守 ART 疗法的要求,而医卫人员又能在治疗中妥善处理有关问题,ART 就难以收效。研究已经证明:取得持久病毒学效验(即血浆病毒负荷低于所用检测系统检出限度)的可能性,决定于病人在治疗上的顺从性。ART 疗法中用药遗漏与 HIV 耐药性的发生直接相关。如果没有经过充分考查,肯定病人会在治疗中坚持规律性服药,或由于心理、社会、经济或医疗方面原因,不能坚持治疗,就不要轻易启动 ART。吸毒和酗酒,精神病(包括抑郁症),同时存在的内科病,对病人缺乏教育,医患关系不好,有药物中毒史,以及害怕药物中毒等,都是提示难以坚持治疗的强烈因素。直观治疗(directly observed therapy)是可能提高病人顺从性而使治疗收效的,只是在多数情况下不是都能切实做到的。但是直观疗法实施的成功,足以说明坚持治疗在取得持久的病毒和免疫学效验上的重要性。

HIV 治疗的成功,也需要临床医师的经验。20 世纪 80 年代,非常强调以 HIV 感染病人为核心,即鼓励普通内科医师、家庭医师和其他各种基层保健医师等积极参与 HIV 感染病人的医疗。从那以后,处理已变得复杂得多。研究证明:有经验的医师比经验较少的医师更能遵循当前的治疗规范和原则。因此,如有可能,应该由经验丰富并能在飞速发展的领域中与时俱进的医师进行治疗。

抗反转录病毒治疗原则

多数专家主张:ART 的主要目标应该是使 HIV 复制受到完全抑制。这样就能防止与 HIV 相关的免疫功能减低,促使免疫重建(immune reconstitution)。但是作为前病毒的 HIV 是以潜伏形式整合到宿主细胞中的。因此从血浆未检出病毒 RNA,并不表明已无病毒存在。血浆中可能仍有病毒,只是数量甚少,非现有检测技术所能检出;病毒也可能不在血浆,而在其他区间,如淋巴组织,中枢神经系统等;前病毒还可能潜伏在各种细胞(如记忆性 T 细胞)中,从而使这些细胞起到 HIV 贮器作用。这个观点还从以下情况中得到支持,即经过治疗已无病毒检出的病例如停止 ART,则在停药后数周内,血浆 HIV RNA 几乎都会恢复到治前水平。

HIV 的突变率极高,对药物治疗很快出现抗性,特别是在病毒负荷甚高时。对反转录酶抑制剂的抗性,与反转录酶内氨基酸取代有关。对蛋白酶抑制剂的抗性,则与蛋白酶的氨基酸取代有关。有时未治病人也可能由于自发性突变而发生有重要化学意义的抗性。有些药物一处突变就能产生有重要临床意义的突变,而有些药物只有发生几处突变,才能具有明显抗性。但是临床最重要的突变是由 ART 的选择性压力造成的。这种抗性可以基因型和表型检查来测试。奈韦拉平(nevirapine)单药治疗时,就能很快发生这种抗性,治疗后不出数周,抗性即可出现。应用齐多夫定的早期经验证明:对本品抗性是在治疗后 6~12个月中发生的。现在的治疗观念是强调联合疗法,至少用一种强效剂,使病毒复制降至最低程度,产生耐药性的突变也很少发生。

启动抗反转录病毒疗法

急性 HIV 感染(即在血清转化过程的病人)和已在此前 6 个月中发生血清转化的病人,应考虑早期治疗。约 40% ~90% 急性感染病人都已有过症状,此时如果病人或保健医师想到症状可能与高危行为有关,也许就能由血清学和病毒学检查,发现 HIV 感染。理论上,这种治疗应能在宿主产生有效免疫反应之前,减低淋巴组织中病毒负荷,也使以后血浆病毒

负荷量较低，而 CD4⁺T 淋巴细胞数则较高。但是对急性或早期 HIV 感染进行长期治疗的临床效益，尚未得到肯定证明，治疗急性 HIV 感染的潜在利益，必须结合药物毒性、费用和给人带来的不便等缺点综合考虑。很多临床医师至少会提供 2~6 个月的治疗，以减少病毒在淋巴组织中的复制，血浆 HIV 病毒负荷也较低。

临床终点研究已证明：CD4⁺T 淋巴细胞计数 <200/μL 的慢性感染病人，ART 治疗有益，可使患者的无病存活期延长。❶但对 CD4⁺T 淋巴细胞数 <200/μL，已有 HIV 相关疾病症状的病人（即有机会性感染、肿瘤或与 HIV 感染有关的其他情况）而 CD4⁺细胞数 >200/μL 的病人，是否应予 ART 治疗，则意见仍未完全取得一致。

CD4⁺T 淋巴细胞数 >200/μL 的病人，应在何时开始治疗，尚未从临床终点试验得到肯定性结论，但从临床观察中也能得到一些重要启示。图 421-1 是多中心 AIDS 队列研究中，未治病例 3 年随访期间 CD4⁺T 淋巴细胞计数与血浆 HIV 病毒负荷量的关系。此图证明：CD4⁺细胞数与血浆 HIV 负荷影响 3 年中发展为 AIDS 的风险。这些数据本身虽不能说明哪些病人治疗有效，或哪些病人治疗收效最佳，但仍能说明有些病人（如 CD4⁺ >350/μL 或血浆病毒负荷 <3000/μL 的病人），发展为 AIDS 的风险微乎其微，因此暂停治疗是理所当然的，以后发展为 AIDS 的风险增高，如 CD4⁺细胞数大为减低（如 <200/μL），或血浆 HIV 负荷大为增加（如 >55 000/μL）时，再做治疗。

对 ART 治疗病人的观察，为何时开始治疗提供了重要信息。欧洲和北美地区 13 份研究资料，对药物原生态(drug-naive)病人发展风险进行了评估，患者接受 ART 治疗时，血浆 HIV 病毒负荷量 <100 000/μL。结果发现，未接受治疗时 CD4⁺细胞数为 0~49/μL 的病人，死亡或发生 AIDS 界定性疾病的 3 年概率是 15.8%；CD4⁺细胞数 50~99/μL 病人为 12.5%，CD4⁺细胞数 100~199/μL 病人为 9.3%；CD4⁺细胞数 199~200/μL 病人为 4.7%，CD4⁺细胞数 >300/μL 病人为 3.4%。以上资料支持这样的观点，即应在 CD4⁺T 淋巴细胞数 <200/μL 前开始治疗。但是这些资料并不表示 CD4⁺T 淋巴细胞数还在 200/μL 以上时即予治疗，就能获得更大效益。CD4⁺T 淋巴细胞数究竟以何种水平开始 ART 为好，尚无定论，不过一般都是在 CD4⁺T 淋巴细胞数 <350/μL 以前开始 ART 的。还有很多专家当 CD4⁺细胞数 <350/μL 时即予治疗。

欧洲和北美的资料也证明：病毒负荷 >100 000/μL 的病人，无论 CD4⁺T 细胞数如何，发病风险也急剧增加。很多专家主张病毒负荷 >55 000/μL 时即应开始 ART，特别是 CD4⁺T 淋巴细胞数 <350/μL 时。美国公共卫生署及美国传染病学会就 HIV 感染成人和青少年何时开始抗反转录病毒治疗提出的指导原则见表 421-1。

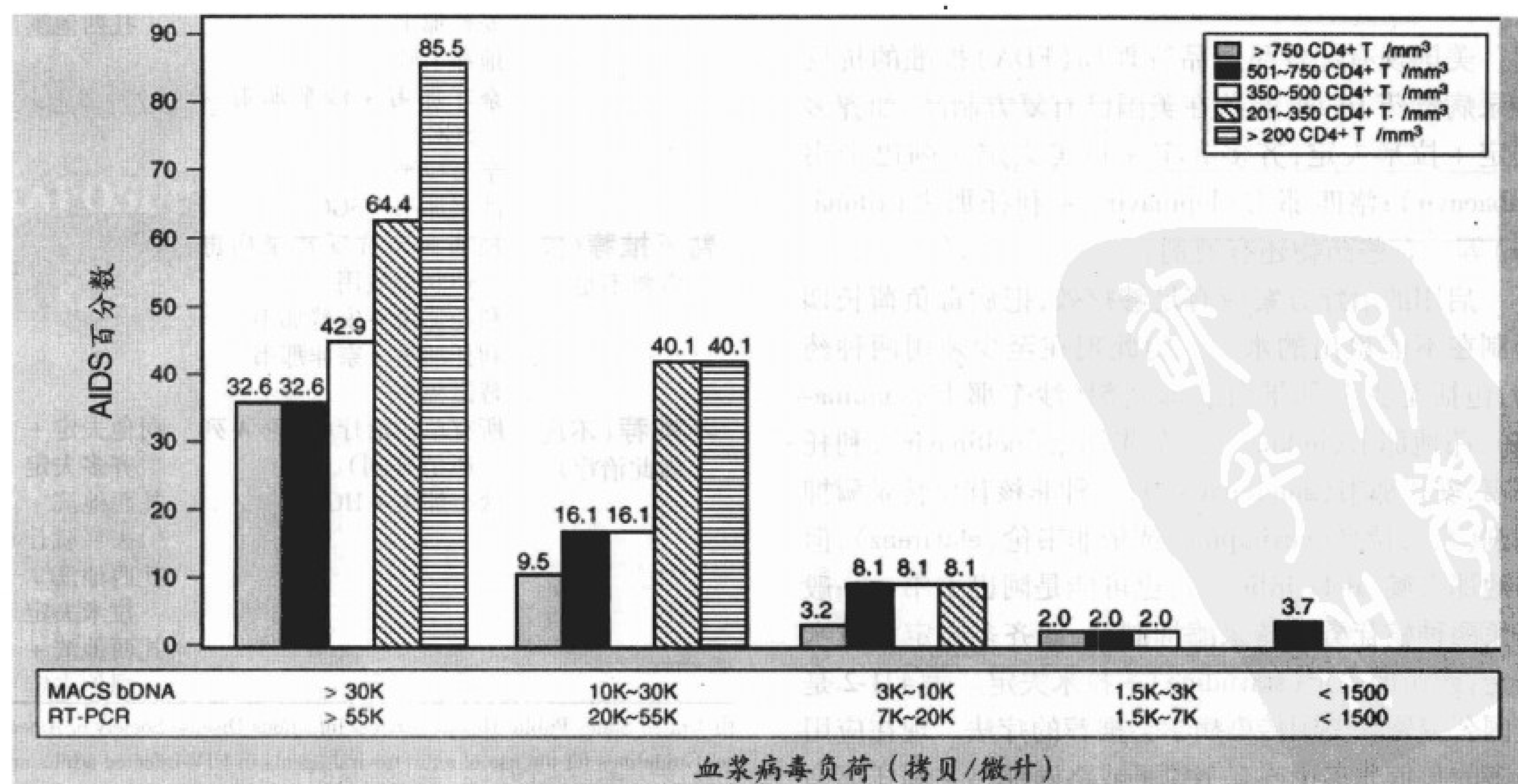


图 421-1 3 年内发展为 AIDS 的可能性。

表 421-1

慢性 HIV-1 感染病人开始抗反转录病毒治疗的指征

临床分类	$CD4^+$T 细胞计数	血浆 HIV RNA	建议
有症状(AIDS,症状严重)	任何计数	任何水平	治疗
无症状,AIDS	$CD4^+$T 细胞<200/μL	任何水平	治疗
无症状	CD4+T 细胞 >200/μL 但<350/μL	任何水平	一般应予治疗,但有不同意见
无症状	$CD4^+$T 细胞>350/μL	>55 000(bDNA 或 RT-PCR 法)	有些专家主张开始治疗,因为未治病例据信 3 年内发展为 AIDS 的风险>30%;但有些专家认为暂时无需治疗,只需增加 $CD4^+$T 细胞计数的监测频度
无症状	$CD4^+$T 细胞>350/μL	<55 000(bDNA 或 RT-PCR 法)	很多专家暂作观察,不予治疗,因为未治病例据信 3 年内发展为 AIDS 的风险<15%

由 United States Public Health Service/Infectious Disease Society of America. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Recommendations of the Panel on Clinical Practice for the Treatment of HIV. AIDSINFO. nih. gov/guidelines.

疗效评估标准

从临床角度来说,有效治疗应能持久预防 HIV 相关并发症的发生。从病毒学角度来说,有效治疗是指预计到治疗第 4 周时,血浆 HIV 病毒负荷下降 0.5~0.75 log,治疗第 8 周时下降 1 log,第 4~6 月时病毒负荷应降至检出水平以下。与此同时,$CD4^+$T 淋巴细胞数也应明显增高,增幅视 $CD4^+$ 细胞数基线和病毒负荷基线而定。

以何种抗反转录病毒疗法开始治疗

美国现有经食品药品管理局(FDA)批准的抗反转录病毒药 16 种,有些在美国已有复方制品,如齐多夫定+拉米夫定;齐多夫定+拉美夫定+阿巴卡韦(abacavir);洛匹那韦(lopinavir)+利托那韦(ritonavir)等。有些药物还有液剂。

启用的治疗方案应有足够疗效,把病毒负荷长期抑制在不能检出的水平。为此现在至少须用两种药物,包括至少 1 种蛋白酶抑制剂(沙奎那韦〈saquinavir〉,茚地那韦〈indinavir〉,奈非那韦〈nelfinavir〉,利托那韦,安普那韦〈amprenavir〉),一种非核苷反转录酶抑制剂(奈韦拉平〈nevirapine〉或依非韦伦〈efavirenz〉,但非地那韦啶〈delavirdine〉),也可能是阿巴卡韦。一般是用两种核苷类反转录酶抑制剂,如齐多夫定+拉米夫定,或司他夫定(stavudine)+拉米夫定。表 421-2 是美国公卫署和美国传染病学会推荐的疗法。现在应用最多的是依非韦伦或奈韦拉平或洛匹那韦-利托那韦+那米夫定+齐多夫定或替诺福韦(tenofovir)。

表 421-2

为已确诊 HIV 感染病人推荐的抗反转录病毒药物起始疗法

	A 列	B 列
重点推荐	依非韦伦 茚地那韦 奈非那韦 利托那韦+茚地那韦 利托那韦+洛匹那韦 利托那韦+沙奎那韦(SGC 或 HGC)	去羟肌苷+拉米夫定 司他夫定+去羟肌苷 司他夫定+拉米夫定 齐多夫定+去羟肌苷 齐多夫定+拉米夫定
备用疗法	阿巴卡韦 安普那韦 地那韦啶 奈非那韦+沙奎那韦-SGC 奈韦拉平 沙奎那韦-SGC	齐多夫定+扎西他滨
暂不推荐(因资料不足)	羟基脲与抗反转录病毒药联合应用 利托那韦+安普那韦 利托那韦+奈非那韦 替诺福韦	
不推荐(不应做此治疗)	所有单药治疗(无论 A 列还是 B 列) 沙奎那韦+HGC	司他夫定+齐多夫定 扎西他滨+去羟肌苷 扎西他滨+拉米夫定 扎西他滨+司他夫定

由 United States Public Health Service/Infectious Disease Society of America. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Recommendations of the Panel on Clinical Practice for the Treatment of HIV. AIDSINFO. nih. gov/guidelines.

保健医师应为病人选择哪种疗法,是由多种因素决定的。选择的疗法应适合病人的生活方式。因此每日服药一两次的疗法,比须多次服药的疗法更易为病人坚持。药物毒性应结合病人现有其他内科情况考虑,如奈非那韦对腹泻病人可能就不适合;已有明显肝病的患者,可能不宜选用利托那韦。所用药物应该是病人能够接受的,如果不能吞服某种大小的药物,或感药味不好,或病人认为药物会给他(她)带来难以承受的毒性反应,他(她)就可能难以坚持治疗,达到病毒学治疗目标从而取得长期无病存活。

有些病人和保健医师考虑 ART 要有"计划停药"的安排,即结构性或计划性暂时中断治疗,原因也有不少,包括减轻服药对生活方式的影响,减轻药物相关毒性,减少药费负担,提高对 HIV 感染的免疫控制等。但是这样做都还没有证实是有效和安全的。因为 ART 停止时,几乎所有病人的 HIV 病毒负荷都会在数周内恢复到治前水平,而使 $CD4^+$ T 淋巴细胞发生不可逆性损失。

为增强对 HIV 相关感染和肿瘤的免疫性,已提出免疫疗法。白介素-2(interleukin-2)皮下注射,每 2 月注射 5 日,几个疗程后,已有相当一部分病人的 $CD4^+$T 淋巴细胞数得以增加。现在还不清楚,这样得到的 $CD4^+$ 细胞增加能否带来预后的改善。免疫疗法是 ART 的另一疗法,理论上可以作为 ART 的补充或代替 ART。

失败疗法的更换

初期 ART 方案可能由于药物毒性,供应,费用,病人意愿或疗效缺乏等原因而需改变。决定开始和改变治疗方案都很重要,因为可供以后治疗的抗反转录病毒药物已很有限。要按每位病人的具体情况,制定长期治疗的方案,要着重考虑到如果现行疗法失败,还能选用哪种疗法。如果病人顺从性较差,也许经历一段无 ART 期,比立即改用新方案好,使病人不致对当前所有药物都发生耐药。同样,如果病人的病毒负荷虽能检出,但仍 $<5000/\mu L$,$CD4^+$ T 淋巴细胞数稳定且 $>350/\mu L$,则仍可考虑继续现行疗法,而不是改换更复杂的疗法,使病人接触过去从未试用的其他药物类别。

治疗无效可有几种情况:(1)不能达到前述病毒学关键目标;(2)原已抑制达标,后又反复检出病毒,而又非出于免疫接种、间发感染或检测的方法学等原因;(3)$CD4^+$ T 淋巴细胞数不能增加或仍减低;(4)临床情况恶化。这些治疗失败情况,都应按其在治疗上的含义,作出分析评估。原来病毒负荷高(如 $>$ 100 万$/\mu L$)并已在治疗中下降的病人,如果治后 6 月仍在下降或在低水平保持稳定,可能以继续现有疗法为宜。同样,启用某一疗法时 $CD4^+$T 淋巴细胞数低,在 HIV 病毒负荷已不能检出时发生某种机会性感染的病人,改用另一 ART 疗法也未必能使病人切实受益。决定改变治疗,必须结合病人过去用药史,病毒耐药性,药物耐受性,药物供应条件等情况,考虑哪种治疗选项更为切实可行。

治疗失败的原因很多。病人顺从性不佳也许是最常见原因,但可能也是基层保健医师很难鉴定的一项因素。由于药物吸收或代谢失常引起的药动学(pharmacokinetics)改变,可能也是原因之一。还可能与获准应用药物或"备择"药物间的相互作用有关。病人最初感染时可能获得的就是一种耐药病毒,也可能是在治疗期间发生耐药的。这些导致治疗失败的原因,都要认真检查分析,这样才能使下一步治疗成功的概率尽可能提高。

由于治疗无效而改变治疗,还须参照耐药测试结果。基因型和表型测试价值如何,尚未充分明了,如何分析这些检查资料,也没有切实可行的方法,要注意有关药物过去应用时的疗效和耐受性情况,耐药测试结果。恩夫韦地(enfuvirtide)是融合抑制剂,虽经多种抗病毒药治疗而收效不良的病人,改用本品治疗,可能取得明显功效。●

抗反转录病毒疗法的安全性

像任何药物一样,每种抗反转录病毒药物都有毒性。有些是类别特异性的,如核苷类药物的线粒体毒性,非核苷类反转录酶抑制剂的皮疹和中枢神经系统功能失常等。其他都是药物特异性的,如茚地那韦的结石形成和间质性肾炎,奈非那韦的腹泻,阿巴卡韦的独特过敏反应等。这些毒性反应的发生,一般都是不能预见的。但是阿巴卡韦的过敏反应已发现与一种特异性 HLA 基因型有关,从而第一次证明对特定毒性反应是有可能作出预测的。

有些毒性反应要特别引起注意。如核苷和核苷酸反转录酶抑制剂治疗期间发生的慢性代偿性血钙增高。少数病例[接触核苷反转录酶抑制剂 1.3 例/(人·年)]发生失代偿性乳酸中毒合并肝脂肪变性

(hepatic steatosis)及肝肿大(hepatomegaly),死亡率甚高。发生这种可能致死症候的危险因素包括女性,肥胖,长期应用核苷类药物,晚期妊娠或产后,以及在妊娠期间应用去羟肌苷和司他夫定联合疗法等。乳酸中毒综合征以非特异性胃肠症状出现,如恶心,腹痛,呕吐,腹泻,软弱无力,肌痛,感觉异常,肝肿大等。肝酶正常或稍增高。乳酸水平增高可能伴有阴离子间隙(anion gap),肌酸磷酸激酶和乳酸脱氢酶增高,CT 扫描可见肿大的脂肪肝。治疗为停用一切核苷类药物。重碳酸盐输注和血透析可能有助。以任何核苷类药物再次激发的安全性如何,现仍未详。

HIV 感染和 ART 与脂肪分布失常有关。近年来这种情况似更常见,提示与近期所用 ART 存在因果关系。接受 ART 治疗的病人中,有相当一部分发生这样的脂肪代谢障碍综合征(6% ~80%)。发生率相差悬殊,也反映对此综合征尚未统一定义。病人发生的各种脂肪分布失常综合征,包括脂肪聚集于腹部,乳房,颈背脂肪垫等。面部和肢体消瘦也是本综合征的表现内容。现在还不清楚这些综合征是同一病理改变的不同表现,还是基于不同的病变实体。是否与特定蛋白酶抑制剂存在特异性联系,也待澄清。但是这些综合征在以非蛋白酶抑制剂的其他抗反转录病毒药物治疗和从未接触过抗反转录病毒药物的病人中也有报道。脂肪分布不良,可能有碍观瞻,使人窘迫。改用他药治疗或停止 ART 能否使脂肪分布失常消除,尚无定论,但改药治疗可使血清胆固醇和甘油三酯水平改善。

ART 时代以前,HIV 感染伴有高密度脂蛋白(HDL)胆固醇减低,甘油三酯增高。有些蛋白酶抑制剂可使血清总胆固醇和空腹甘油三酯增高。这些致粥样硬化性脂类改变是否会使动脉硬化加速,而使有临床意义的心血管并发症发生增多,是人们越来越感到担心的问题(虽然尚未得到确切证明)。多数临床医师都注意监测这些脂类异常的发生,并予治疗,就像对非 HIV 感染者的处理一样。但是在对脂类异常进行处理时,必须注意药物相互作用问题,特别是蛋白酶抑制剂与 β-羟-β-甲戊二酰-辅酶 A 还原酶抑制剂(β-hydroxyl-β-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors)(他汀类药物,statins)的相互作用。以阿巴卡韦或非核苷反转录酶抑制剂代替蛋白酶抑制剂,可使脂类增高减少。

肝中毒是 ART 的重要并发症。所有获准应用的蛋白酶抑制剂和非核苷类反转录酶抑制剂都有使血清转氨酶水平增高的报道,核苷类药物也有此记载。有些病人的转氨酶增高轻微,也未有何症状。有些病人则可因显症性肝炎或相关肝脂肪变性伴有乳酸中毒而须停用该药。非核苷类反转录酶抑制剂中,奈非拉平是最易引起显症性肝炎的,表现如发热,皮疹,嗜酸性粒细胞增多等,常在治疗开始后 12 周内发生。与蛋白酶抑制剂相关的肝酶增高,可见于治疗的任何环节。包含利托那韦的疗法尤易出现肝细胞中毒。丙型肝炎,乙型肝炎,饮酒,肝功能试验基线增高,同时应用其他肝毒药物等,都是发生蛋白酶抑制剂相关性肝中毒的危险因素。

蛋白酶抑制剂相关性血糖增高,可以新发糖尿病出现,或使原有糖尿病更为加剧。有些病人可能很难处理,以致发生糖尿病性酮症酸中毒。血糖增高症候虽与蛋白酶抑制剂强烈相关,但其发生也可能与蛋白酶抑制剂无关。

作为 HIV 感染并发症的骨矿质密度减低和缺血性坏死,也可能与 ART 有关,但因果关系尚未充分肯定。不过髋骨(以及其他关节)的骨质稀少(osteopenia),骨质疏松(osteoporosis),缺血性坏死(avascular necrosis)等报道日多,提示可能存在病因联系。如何预防这些并发症及其最佳疗法,也待澄清。

预防机会性感染

AIDS 肆虐早期就已发现:等到机会性感染发生后再予治疗的对策,有很多缺点:病人会感到不适,费用不菲,生活不便;对肺、脑、眼等脏器的损害往往是不能完全恢复的;机会性感染还常使 HIV 病的发展加速;很多机会性感染本身也有相当死亡率。因此化学预防(chemoprophylaxis)成为诱人的对策,因为与 HIV 有关的最常见危及生命的机会性感染肺孢子虫病(PCP)在癌症病人中已得到成功的预防,HIV 感染病人似亦可仿效进行。由于 HIV 感染病人对机会性感染的易感性,可由 $CD4^+$ T 淋巴细胞计数来衡量,因此免疫功能不能由 ART 或免疫调节法恢复的病人采用化学预防,似乎是尤为令人瞩目的。

与 HIV 相关的可治性机会性感染,大多都已有化学预防法。●现已推荐的一期和二期化学预防法,归纳如表421-3和421-4。$CD4^+$ T淋巴细胞数降至何

表 421-3

成人和青少年 HIV 感染时防止机会性感染初次发生的预防疗法

病原体	预防疗法 指征	首选	备用
重点推荐为治疗常规内容			
耶氏肺囊虫	CD4+ <200/μL 或有口咽念珠菌病	TMP-SMZ 1 DS PO qd 或 1 SS PO qd	氨苯砜 50 mg bid 或 100 mg PO qd;氨苯砜 50 mg PO qd + 乙胺嘧啶 50 mg PO qd 每周 + 亚叶酸 25 mg PO 每周;氨苯砜 200 mg PO + 乙胺嘧啶 75 mg PO + 亚叶酸 25 mg PO 每周;雾化喷他脒 300 mg 每月(Respirgard Ⅱ型雾化器吸入);阿托伐醌 1500 mg PO qd;TMP-SMZ 1 DS PO 每周 3 次
结核分枝杆菌			
异烟肼敏感	结素皮试反应(硬结 5 mm 以上或以前结素皮试阳性未经治疗)或与活动性结核病人接触(无论结素皮试结果如何)	异烟肼 300 mg PO + 维生素 B_6 50 mg PO qd ×9 月;或异烟肼 900 mg PO + 维生素 B_6 100 mg PO 每周 2 次 ×9 月	利福平 600 mg PO qd ×4 月;或利福布汀 300 mg PO qd ×4 月 吡嗪酰胺 15 ~ 20 mg PO qd ×2 月 + 利福平 600 mg PO qd ×2 月或利福布汀 300 mg PO qd ×2 月
异烟肼耐药	同上,很可能接触到抗异烟肼结核	利福平 600 mg PO 或利福布汀 300 mg PO qd ×4 月	吡嗪酰胺 15 ~ 20 mg/kg PO qd + 利福平 600 mg PO 或利福布汀 300 mg PO qd ×2 月
多重耐药(抗异烟肼和利福平)	同上,很可能接触到多重耐药结核	首选何药须与当地公卫部门商讨,视疫源病人分离菌株的药敏测试而定	
鼠弓形虫	弓形虫 IgG 抗体及 CD4+ <100/μL	TMP-SMZ 1 DS PO qd	TMP-SMZ 1 SS PO qd;氨苯砜 50 mg PO qd + 乙胺嘧啶 50 mg PO 每周 + 亚叶酸 25 mg PO 每周;氨苯砜 200 mg PO + 乙胺嘧啶 75 mg PO + 亚叶酸 25 mg PO 每周;阿托伐醌 1500 mg PO qd,必要时 + 乙胺嘧啶 25 mg PO qd + 亚叶酸 10 mg PO qd
鸟型分枝杆菌复合菌组	CD4+ <50/μL	阿奇霉素 1200 mg 每周或克拉霉素 500 mg PO bid	利福布汀 300 mg PO qd,阿奇霉素 1200 mg PO 每周 + 利福布汀 300 mg PO qd
水痘-带状疱疹病毒(VZV)	与水痘或带状疱疹有明显接触而既往无该二病病史的病人,或有条件时测 VZV 抗体阴性	水痘 - 带状疱疹免疫球蛋白(VZIG)5 支(每支 1.25 mL)IM,接触后 ≤96 小时(最好 48 小时内)应用	
一般性建议			
肺炎链球菌	CD4+ >200/μL	23 价多糖疫苗 0.5 mL IM	无
乙肝病毒	所有易感(抗 HBs 阴性)病人	乙肝疫苗 3 剂	无
流感病毒	所有病人(每年流感季节前)	三价灭活流感病毒疫苗:每年 1 剂(0.5 mL)IM	奥塞米韦 75 mg PO qd(流感 A,B);金刚乙胺 100 mg PO bid,或金刚烷胺 100 mg PO bid(只对流感 A)
甲肝病毒(HAV)	所有 HAV 感染风险增高(如吸毒,男 - 男性行为,血友病者)的易感(HAV 抗体阴性)病人及慢性肝病(包括慢性乙肝和丙肝)病人	HAV 疫苗 2 剂	无
已证明有效但无需常规预防			
细菌	中性粒细胞缺乏	粒细胞集落刺激因子 5 ~ 10 μg/kg SC qd ×2 ~ 4 周或粒-巨噬细胞集落刺激因子 250 μg/m^3 SC/IV ×2 ~ 4周	无

表 421-3

成人和青少年 HIV 感染时防止机会性感染初次发生的预防疗法(续)

病原体	预防疗法		
	指征	首选	备用
新型隐球菌	$CD4^+$ <50/μL	氟康唑 100~200 mg PO qd	伊曲康唑胶囊 200 mg PO qd
荚膜组织胞浆菌	CD 4 + <100/μL,地方流行区	伊曲康唑胶囊 200 mg PO qd	无
巨细胞病毒(CMV)	CD 4 + <50/μL 及 CMV 抗体阳性	更昔洛韦 1 g PO tid	无

水平时须作化学预防,归纳如表 421-5。当 $CD4^+$T 淋巴细胞数降至特定水平时(视病原体而定),就须防止该病的初发(一期化学预防)。如免疫功能因 ART 而得以增强,化学预防就可停止,但如免疫功能又降至特定阈界,化学预防仍须恢复。同样,如病人发生机会性感染,就须终生进行抑制疗法(二级预防),除非免疫功能已由 ART 而得到恢复。

表421-3和421-4中推荐的方案,已证明能达到

表 421-4

成人和青少年 HIV 感染时急性病化疗后预防机会性感染的复发

病原体	预防疗法		
	指征	首选	备用
推荐为常规治疗内容			
耶氏肺囊虫	曾患耶氏肺囊虫肺炎	TMP-SMZ 1 DS PO qd;TMP-SMZ 1 SS PO qd	氨苯砜 50 mg PO bid 或 100 mg PO qd;氨苯砜 50 mg PO qd + 乙胺嘧啶 50 mg PO 每周 + 亚叶酸 25 mg PO 每周;氨苯砜 200 mg PO + 乙胺嘧啶 75 mg PO + 亚叶酸 25 mg PO 每周;雾化喷他脒 300 mg 每月(Respirgard Ⅱ型雾化器吸入);阿托伐醌 1500 mg PO qd;TMP-SMZ 1 DS PO 每周 3 次
鼠弓形虫	曾有鼠弓形虫脑炎	磺胺嘧啶 500~1000 mg PO qid + 乙胺嘧啶 25~50 mg PO qd + 亚叶酸 10~25 mg PO qd	克林霉素 300~450 mg PO q6-8h + 乙胺嘧啶 25~50 mg PO qd + 亚叶酸 10~25 mg PO qd;阿托伐醌 750 mg PO q6~12h,必要时乙胺嘧啶 25 mg PO qd + 亚叶酸 10 mg PO qd
鸟型分枝杆菌复合菌组	已确诊播散	克拉霉素 500 mg PO bid + 乙胺丁醇 15 mg/kg PO qd;必要时利福布汀 300 mg PO qd	阿奇霉素 500 mg PO qd + 乙胺丁醇 15 mg/kg PO qd;必要时利福布汀 300 mg PO qd
巨细胞病毒	曾有终器病	更昔洛韦 5~6 mg/(kg·d) IV 每周 5~7 日,或 1000 mg PO tid;或膦甲酸 90~120 mg/kg IV qd;或(对视网膜炎)更昔洛韦缓释剂埋藏 6~9个月 1 次 + 更昔洛韦 1.0~1.5 g PO tid	西多福韦 5 mg/kg IV 隔周 1 次,此前 3 小时丙磺舒 2 g PO,2 小时后 1 g PO,8 小时后再以 1 g PO(共 4 g)。福米韦生 1 支(330 μg)玻璃体注入,以后 2~4 周重复 1 次;伐更洛韦 900 mg PO qd
新型隐球菌	确诊病例	氟康唑 200 mg PO qd	两性霉素 B 0.6~1.0 mg/kg IV 每周 1~3 次;伊曲康唑胶囊 200 mg PO qd
荚膜组织胞浆菌	确诊病例	伊曲康唑胶囊 200 mg PO bid	两性霉素 B 1.0 mg/kg IV 每周
沙门菌(非伤寒)	菌血症	环丙沙星 500 mg PO bid 约数月	其他有效抗生素化学预防
只限以后发作频仍或严重时的建议			
单纯疱疹病毒	多次或严重复发	阿昔洛韦 200 mg PO tid 或 400 mg PO bid	伐昔洛韦 500 mg PO bid

表 421-5

成人 HIV 感染时开始－停止和恢复对机会性感染预防的条件

机会性疾病	启动一期预防条件	停止一期预防条件	恢复一期预防条件	启动二期预防条件	停止二期预防条件	恢复二期预防条件
耶氏肺囊虫肺炎	CD4$^+$ <200/μL 或口咽念珠菌病	CD4$^+$ >200/μL 已3月	CD4$^+$ <200/μL	曾有耶氏肺囊虫肺炎	CD4$^+$ >200/μL 已3月	CD4$^+$ <200/μL
弓形虫病	弓形虫 IgG 抗体和 CD4$^+$ <100/μL	CD4$^+$ >200/μL 已3月	CD4$^+$ <100~200/μL	曾有弓形虫脑炎	CD4+持续>200/μL(如>6月),初期治疗完成,无弓形虫症状	CD4$^+$ <200/μL
播散性鸟型分枝杆菌复合菌组(MAV)	CD4$^+$ <50/μL	CD4$^+$ >100/μL 已3月	CD4$^+$ <50~100/μL	确诊播散	CD4$^+$ 持续 >100/μL(如>6月),MAC 治疗完成12月,无 MAC 症状	CD4$^+$ <100/μL
隐球菌病	无	不适用	不适用	播散	CD4$^+$ 持续 >100~200/μL(如>6月),初期治疗完成,无隐球菌症状	CD4$^+$ <100~200/μL
组织胞浆菌病	无	不适用	不适用	播散	无建议停止的条件	不适用
球孢子菌病	无	不适用	不适用	确诊病变	无建议停止的条件	不适用
巨细胞病毒性视网膜炎	无	不适用	不适用	确诊终器病	CD4$^+$ 持续 >100~150/μL(如>6月),定期眼科检查无活动性病征	CD4$^+$ <100~150/μL

一级和以后二级预防的目的。利用这些方案,可以提高病人在几方面的存活率(PCP,鸟型分枝杆菌复合菌组病,结核病等),减少发病率。但在运用这些化学预防时,有几个问题须要注意。首先,有些机会性感染可在 CD4$^+$T 淋巴细胞数高于启用化学预防的建议水平时发生。如 PCP,约 5%~10%病例是在 CD4$^+$T 淋巴细胞数>200/μL 时发生的。有些病人的临床信息,如发生口腔念珠菌病(oral candidiasis)或体重大为减轻,可能提示临床免疫抑制情况比由检验参数反映的更为严重。病毒负荷高(如>100 000/μL)可能也提示要更早实施化学预防。其次,有些化学预防药可能是病人难以耐受的。如 TMP-SMZ 常伴有顽固性瘙痒和皮疹,很多 HIV 感染病人难以耐受。第三,没有一种化学预防法是完全有效的。有些方案失败,是由于病人顺从性差,未遵嘱服药;有些失败是由于宿主免疫回应差,或病原体已有耐药性。给病人开出化学预防药,也不能保证病人肯定不会发生已作预防的疾病。最后,作出化学预防的决定,要权衡利弊,既要看到疗效的一面,也要计及毒性反应、生活不便、药物相互作用、生态学影响(如在目标和旁观微生物中发生耐药性)等不利影响,还要考虑费用问题。有些有效药物如用于念珠菌和隐球菌的氟康唑(fluconazole)和针对 CMV 的更昔洛韦(ganciclovir)和伐更洛韦(valgancicolvir)口服,皆未推荐,因为综合考虑它们都属弊大于利。

TMP-SMZ 是预防 PCP 的首选药物。当 CD4$^+$T 细胞数降至 200/μL,或病人已有口腔念珠菌病时(无论 CD4$^+$T 细胞数在何水平),就应开始服用 TMP-SMZ。此前已有 PCP 发生的病人,也应用药。只要 CD4$^+$T 细胞数<200/μL,预防用药即不可停。TMP-SMZ 有几种方案都能收效,如双倍浓度片(double-strength tablet;DS)每日 1 片;单倍浓度片(SS)每日 1 片;或双倍浓度片 1 片每周 3 次等,都属可行。每日 1 次方案似比每周 3 次的方案更为有效。但 TMP-SMZ 可能发生不同毒性反应,如皮疹,发热,瘙痒,恶心,呕吐,肾炎,血钾增高,无菌性脑膜炎等。HIV 感染病人服用 TMP-SMZ,皮疹发生率之高,异乎寻常,此中原委仍未尽悉。减量用药如用单倍而非双倍浓度片,或每周 3 次而非每日 1 次,似能更好耐受。逐渐增量似也能提高对 TMP-SMZ 的耐受量。发现肺囊虫(肺孢子虫,*pneumocystis*)酶突变证据,可能是不祥朕兆,因为突变可能使它对磺胺药产生耐药性,从而使得这种迄今仍很有效的治疗和预防药物丧失原有功效。

除 TMP-SMZ 外，可供备用的药物还有氨苯砜(dapsone)，氨苯砜－乙胺嘧啶(pyrimethamine)，磺胺嘧啶(sulfadiazine)－乙胺嘧啶，阿托伐醌(atovaquone)，喷他脒(pentamidine)雾化吸入等。但在预防 PCP 上，这些药物都不及 TMP-SMZ。不仅如此，TMP-SMZ 对弓形虫病、细菌性肺炎，肠道感染等，也有保护作用。而备用疗法对这些病原体皆无防护作用，还都有各自的毒性。

$CD4^+T$ 淋巴细胞数 $<50/\mu L$ 的 HIV 感染病人，克拉霉素和阿奇霉素是鸟型分枝杆菌复合菌组化学预防的首选药物，作用都在安慰剂之上，也比利福布汀更为可取，因为后者作用较差，还有多种复杂药物相互作用。克拉霉素和阿奇霉素还能防范细菌性肺炎。二者的耐受性也较好，但阿奇霉素每周 1 次，可能伴有较重恶心。阿奇霉素引起的药物相互作用比克拉霉素少，因此如正在应用由细胞色素 P-450 系统代谢的其他药物时，很多医生更愿选用阿奇霉素。

预防结核分枝杆菌，是 HIV 感染病人处理的重要内容，特别是在结核病常见地区。所有新诊断 HIV 病人，都要作纯蛋白衍化物(PPD)筛查，以后还要定期复查，这是鉴定亚临床感染的重要方法，因为 HIV 感染者的潜伏结核很易再活化。隐性感染病人，应从推荐疗法中择一治疗。

肺炎球菌疫苗预防接种，防止上、下呼吸道病，似亦有重要意义。但这样的免疫接种，可能以 $CD4^+T$ 淋巴细胞数 $>200/\mu L$ 时最为有效。如果初次接种是在 $CD4^+T$ 淋巴细胞数 $<200/\mu L$ 时进行的，以后 $CD4^+$ 增高时，仍应再次接种。接种乙肝和甲肝疫苗也是合理的，特别是获致这类感染的高危病人以及同时伴有丙型肝炎的病人。

对真菌和疱疹病毒病，现在不推荐一期化学预防。虽然一级预防可能有效，但目前受益估计不如对病原体耐药性预防以及药物毒性和费用等方面的损失，而且它们预防的疾病一般都不难治疗。

急性机会性感染的治疗

减少急性机会性感染对病人生活方式和生命的影响，必须及时发现这些病变，及时给予适当治疗。病人和基层保健医师都要熟悉 HIV 相关机会性感染和肿瘤的表现，以不待发展严重，即予早期治疗。

各种机会性感染的治疗，本书第 414～418 章已有详述。HIV 相关机会性感染的临床表现，常与其他病人不同，故治疗也有差别。HIV 感染病人对某些药物的耐受性，可能也不像其他免疫抑制病人那样好，TMP-SMZ 治疗时皮疹发生率之高异乎寻常，就是很好的说明。药物疗法需要持续的时间也更长，除非经过 ART 免疫功能已大为提高；事实上由于 HIV 相关感染的复发率大多极高，因此抑制或维持疗法(如二级预防)必须持续终生。药物间相互作用也是必须重点考虑的，特别是接受 ART 的病人，像利福平，利福布汀，氟康唑等，就是可能与抗反转录病毒药发生重要临床相互作用的实例，为此抗反转录病毒药或治疗机会性感染的药物可能须在剂量上作出调整。HIV 感染病人常有多种机会性感染同时存在，加之他们又常以多种感染正在同时接受治疗或预防处理中，因而还可能发生累加性中毒和药物相互作用。再者，HIV 病人由于已经历多个疗程的抗微生物药治疗，又常是长期用药，因此他们自己可能就已有耐药病原体发生，何况在诊所、医院和其他集体场合，也能接触到耐药病原体。因此发生由耐药病原体所致病变的风险很大，包括结核分枝杆菌，耶氏肺囊虫，肺炎链球菌，念珠菌等。

免疫重建综合征

HIV 感染病人启动 ART 时，由于免疫反应能力的增强，可能引起的症候似乎是出于免疫或炎症反应，而不是微生物繁殖造成的病情发展。ART 开始数日、数周或数月内，有时 $CD4^+T$ 淋巴细胞数尚未增高，就已有这样的症候出现。这些综合征可能涉及以前未发现的病原体，如在 $CD4^+T$ 淋巴细胞数 $<50/\mu L$ 时启动 ART 的病人，可能出现过去未发现的鸟型分枝杆菌复合菌组(MAC)所致淋巴结病或隐球菌所致肺病。这些综合征还可能涉及到机会性感染已被发现的部位，但似已得到很好控制；在 CMV 视网膜炎或隐球菌脑膜炎似已获得成功治疗后多月开始 ART 的病人，可能出现视力下降或剧烈头痛。

这些综合征有些似与活动性感染无关，如 CMV 视网膜炎后的免疫重建葡萄膜炎(immune reconstitution uveitis)。其他分枝杆菌性淋巴结炎，病原体能由组织学检查和培养鉴定。有关这些综合征的处理资料大多是珍稀案例。现在还不清楚何时须予特异性即针对病原体的治疗，治疗须延续多长时间，也不了解局部和系统应用抗炎药能起什么作用。

HIV 相关肿瘤的治疗

HIV 相关淋巴瘤，Kaposi 肉瘤，人乳头状瘤病毒相关肿瘤，以及其他恶性损害等的治疗，本书第 417 章和 419 章已有陈述。HIV 流行早期，可以成功治疗这些肿瘤的选项还很少。以后的研究提示：即使是 HIV 相关淋巴瘤，缓解率和长期存活率也是令人欣慰的。治疗 HIV 相关肿瘤时，药物相互作用和 HIV 相关机会性感染的化学预防，都是需要特别关注的。

孕妇 HIV 感染的治疗

为孕妇 HIV 感染提供治疗所用病毒学、免疫学和临床参数，与未孕妇女相同。[1]但首选药物和启动治疗的时机可能要受妊娠影响。

从现有研究资料看来，抗反转录病毒药对孕妇大多是安全的。但是抗反转录病毒药物所致毒性反应，对孕妇很多也能引起相应并发症（如蛋白酶抑制剂相关的血糖增高，可使妊娠相关性糖尿病加剧）。妊娠期间应用核苷类药物，特别是司他夫定和去羟肌苷，也须特加小心，因为已发现数例妊娠发生的肝脂肪变性和乳酸中毒与此有关。猴类实验中，依非韦伦（efavirenz）与胎儿异常的联系，也令人关心。此外，联合 ART 还可使提前分娩的风险增加。因此选择抗反转录病毒疗法必须十分小心，并注意监护。

虽然血浆 HIV RNA 任何水平，都已观察到 HIV 由母亲向胎儿的传播，但血浆 HIV RNA 拷贝数与传播风险还是有相关性的。临床试验证明：ART 可使病毒向胎儿或婴儿传播的风险大为减低。齐多夫定单药治疗和奈韦拉平单药治疗是研究得最多的，二者对母亲和胎儿似都安全有效，可使母亲向胎儿的传播大为减少。孕妇应该通过联合 ART 疗法以减低病毒负荷，并使病毒得到长期抑制。但各种治疗方案的安全性和疗效，特别是不包括齐多夫定和奈韦拉平的疗法，尚未作过充分研究。

现行治疗原则指出：符合治疗常规条件或 HIV RNA 水平 $>1000/\mu L$ 的感染妇女，无论免疫和临床情况如何，都应建议齐多夫定化疗并加治疗 HIV 感染的抗反转录病毒药物联合治疗。妊娠前期如忧虑此时用药的致畸作用（teratogenicity），可能暂延至妊娠 10～12 周后治疗更好。未用齐多夫定或奈韦拉平的孕妇，如血浆 HIV RNA 水平 $<1000/\mu L$，则向子女传播 HIV 的风险也很低。至于病毒对齐多夫定和奈韦拉平耐药的孕妇应如何处理为佳，尚无明确方针。

A 级论证文献

❶United States Public Health Service/Infectious Disease Society of America. Guideline for using antiretroviral agents among HIV-infected adults and adolescents. Recommendations of the Panel on Clinical Practices for the Treatment of HIV.
美国公卫署和美国传染病学会为感染 HIV 的成人和青少年提出的抗反转录病毒药物治疗原则，有关信息可上网检索：AIDSINFO. nih/gov/guidelines.

❷Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, et al. for the TORO 1 Study Group. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug resistant HIV infection in North and South America. N Engl J Med, 2003, 348: 2175 – 2185.
专题研究组报告：HIV-1 融合抑制剂恩夫伟地在南美和北美地区治疗耐药 HIV 感染，收到明显效果。

❸United States Public Health Service/Infectious Disease Society of America. Guideline for prevention of opportunistic infections with HIV infection.
美国公卫署和美国传染病学会为预防 HIV 感染的机会性感染而提出的指导原则，有关信息可上网检索：AIDSINFO. nih/gov/guidelines.

❹United States Public Health Service Task Force. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States.
美国公卫署专家组为减少美国围生期 HIV-1 传播，为感染 HIV-1 孕妇的保健和抗反转录病毒药物治疗提出的建议。有关信息可上网检索：AIDSINFO. nih/gov/guidelines.

推荐阅读

Dolin R, Masur H, Saag M (eds). AIDS Therapy. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2002.
AIDS 治疗专著,对 ART 及机会性感染的治疗论述甚详。

Hogg RS, Yip B, Chan KJ, et al. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. JAMA, 2001, 2568 - 2577.
分析欧洲和北美 13 份研究报道,讨论 ART 转归与血浆 HIV RNA 负荷与 CD4$^+$T 淋巴细胞计数的关系。

Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4$^+$ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. Ann Intern Med, 1997, 126: 946 - 954.
作者等的数据充分证明 CD4$^+$T 淋巴细胞计数与血浆 HIV RNA 病毒负荷对未治 HIV 感染转归的影响。

Piscitilli SC, Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. N Engl J Med, 2001, 344: 984 - 996.
治疗 HIV 药物与治疗机会性感染药物的相互作用综述。

(王贤才 译;宁敏磊,方嘉庆 校)

第422章
HIV感染人员的处理和咨询

John A. Bartlett

人类免疫缺陷病毒(HIV)病治疗上的进步,已使慢性感染人员的处理发生了重大改变。它使接受治疗的病人在病毒学上得到高度抑制,临床转归和存活率也有明显改善。但治疗上的缺陷也逐渐明朗,包括患者必须严格服从药物治疗,以及与治疗有关的并发症的增多,如体型改变,脂类增多,乳酸中毒,肝脂肪变性,骨质稀疏,葡萄糖耐受不良等。虽然在治疗上取得这些进步,但在治疗启动原则和治疗失败时应在何时进行改变等方面的认识,仍有不足。在治疗上取得进步的同时,美国HIV感染人员陷于贫困境地的正在增多,也更易陷于吸毒劣习,得到医疗保健服务的机会则在减少。采用复杂的抗反转录病毒疗法(ART),对很多病人来说都是一次重大考验,治疗能否成功,完全取决于病人的合作。在开始ART时,基层保健医师必须对卫生资源和病人合作程度作出周密评估;因人制宜地制定高效而方便的治疗方案,通过与病人的沟通和宣传教育,最大限度地提高病人的合作性;在整个治疗过程中,还要不断进行检查评估,包括对治疗相关并发症的处理。成功的ART疗效能持续多久,治疗中病人潜在传染性,以及治疗相关并发症和治疗失败时的最佳处理等问题,都还有待澄清。这些不确定性也给咨询带来困难,因为一些病人在经历治疗成功和失败的过程中,可能在情感上走向极端。

病人的临床检查

HIV感染病人的检查,有几条重要原则。首先,要通过病史和体检,结合$CD4^+$淋巴细胞绝对计数,确定病人的免疫抑制程度。其次,通过血浆HIV RNA水平的测定,对病情进展风险作出评估。第三,既往性病史;纯蛋白衍化物(PPD)试验阳性或与结核病的接触史;甲、乙、丙型肝炎试验和居住地等,对HIV感染并发症的预测可能都有启示。此外,与病人分享有关医药信息,能提高病人以后向医生陈述的个人观察的质量。这些宣传教育,能提高病人在医疗中的合作,帮助医生发现药物毒性反应,及早作出诊断,进行有效的门诊治疗,并在治疗选项和减低风险上与病人加强沟通。有关HIV病期和免疫抑制程度方面的信息,则能在预测临床并发症和作出治疗决定上起到重要作用。通过以上临床检查步骤,可使HIV感染人员的长期处理和咨询取得最佳效果。

初步检查

HIV感染者的初步检查,应由过去对HIV感染的周密了解开始(表422-1),包括风险行为史,可能提示急性HIV感染的单核细胞增多症样症状,以及过去对HIV的检测情况等,这些都有助于对病人HIV感染经历时间的评估。过去血浆HIV RNA水平,$CD4^+$淋巴细胞计数,获得性免疫缺陷综合征(AIDS)提示病变史,以及其他临床症候等,都是重要内容。还要注意内科病史,特别是性传播疾病(STD)史(如梅毒,单纯疱疹,甲、乙、丙型肝炎,生殖器和肛周疣;宫颈发育不良),过去PPD测试和结核病接触史,是否吸毒,药物过敏反应等。体检时要特别注意皮肤(重度脂溢,传染性软疣,慢性疱疹性溃疡,Kaposi肉瘤等,都能提示进行性HIV感染);淋巴结(全身性淋巴结病常与HIV早期感染有关,而消退则可能提示病情的发展);口咽(念珠菌病,口腔毛状白斑,Kaposi肉瘤等,提示病情发展),生殖器(严重疣,阴道复发性念珠菌病,多次复发或严重疱疹性溃疡,宫颈发育不良,Kaposi肉瘤等,提示病情发展);中枢神经系统(神经认知和记忆缺失提示向AIDS痴呆的发展)等。初期实验室检查应包括全血细胞计数和分类;常规化学分析如肝酶,血清肌酐,血浆HIV RNA水平,$CD4^+$

表 422-1

HIV 感染病人的初期评估

病史
患者感染 HIV 已多久?
曾有过哪些 HIV 感染的并发症?
过去曾进行何种评估?
过去曾接受何种治疗?
是否有过性传播疾病?
PPD 试验阳性或结核接触史
药物与过敏史
是否吸毒
旅居史
体检
实验室检查
全血细胞计数
血化学分析包括肝酶和血清肌酐
血浆 HIV RNA 水平
$CD4^+$ 淋巴细胞绝对计数和 $CD4^+$ 淋巴细胞百分数
梅毒和弓形虫血清学试验
PPD 试验
免疫接种
肺炎球菌疫苗
流感疫苗
非免疫者接种甲肝和乙肝疫苗

PPD = 纯蛋白衍化物。

淋巴细胞绝对计数,$CD4^+$ 淋巴细胞百分数等;以及肝炎(甲、乙、丙)、梅毒、弓形虫等血清学检查。患者还须作 5-TU(结素单位)PPD 试验,HIV 感染者硬结≥5 mm 即为阳性。所有 HIV 感染病人都须接种肺炎球菌肺炎疫苗,因为他们发生肺炎球菌感染的风险增加。过去未感染甲型和乙型肝炎的病人,应接种甲肝和乙肝疫苗;流感疫苗可每年接种。

初期检查完成后,医生就能对病情发展风险作出评估。患者可能同时感染苍白密螺旋体(梅毒螺旋体,*Treponema pallidum*)和结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*),为了病人个人和公众利益,都应注意鉴定和治疗。如病人同时染有丙型肝炎,应对肝脏后果作出评估,精心协调 HIV 和丙肝的治疗。最后,咨询时通过宣传教育,可能减少病人的涉危行为,发现和治疗吸毒劣习。

治疗决策

HIV 感染人员接受 ART 后寿命延长,但发生与药物中毒有关的严重反应也在增多,各种疗法的疗效持续时间都有一定限度,而治疗方案的数量又很有限,因此以最佳方式运用 ART 是提高临床疗效的关键。尚未解决的重要问题包括何时启动 ART 和从治疗失败转为另一疗法的最佳时机。

治疗开始

未接受 ART 的 HIV 感染人员,多数医师是每 3 ~6 月随访一次,除周密了解病史和体检外,还监测血浆 HIV RNA 水平和 $CD4^+$ 细胞绝对计数。无症状 HIV 感染人员由 ART 可能获得的治疗效益,应超过由此带来的不便、毒性反应和费用。很多无症状 HIV 感染人员由于宿主和病毒学方面的因素,临床发展的风险不大。在考虑开始治疗前,由于存在变异的可能,一定还要复查血浆 HIV RNA 水平和 $CD4^+$ 细胞绝对计数。病情发展风险,与病人症状、血浆 HIV RNA 水平和 $CD4^+$ 细胞绝对计数等有关。一切有症状病人,都应强烈建议治疗。血浆 HIV RNA 和 $CD4^+$ 细胞绝对计数达何水平启动治疗最好,现仍未详,目前是取比较保守态度,即主张在 HIV RNA > 55 000 拷贝/毫升或 $CD4^+$ 细胞数 < 350/mm^3 时开始治疗。

治疗成功的关键是病人已做好准备,愿意开始治疗。作出启动治疗的决定,必须因人制宜。很多医生不会在初次见到病人时就开始治疗,而是通过几次接诊,对病人进行检查和宣传教育。医生必须了解严格遵守 ART 要求的重要性,把一些准备工作充分做好,如对病人的教育,精神支持,戒毒康复,以及治疗药物的持续供应问题等。病人合作性的研究证明:社会经济地位,民族或种族,性别,教育水平等,都不是预测合作程度的可靠因素,因此也不能根据这些因素排除治疗的可能。对病人合作性有较好预测性的情况是:治疗病人内在的抑郁症,戒毒康复(特别是可卡因和酗酒),以及病人对治疗可能成功的信念。

随着抗反转录病毒药物数量的增多,临床医师已能根据药物功效,应用方便,毒性预计,药物相互作用等精心选择,引导治疗。用药方便的重要性及其与病人合作的关系,不容轻视;主要如用药方案,药片多少,与食物的相互作用,药物相互作用,药物毒性等。医生要对病人的日常活动有所了解,包括工作和进餐情况,还要在与病人讨论中,提出备用药的设想。选定一种初期治疗方案后,很多医生都让病人 1 ~4 周内再来复诊,以对病人再次强调严守治疗要求的重要性,检查可能发生的毒性反应。随着时间的推移,病人的合作程度可能下降,每次随访接诊时始终注意病人的合作情况,可能有助于取得长期治疗的成功。

治疗失败

成功的ART似能使HIV复制得到高度抑制,但是长期受到感染的细胞库,未必能随着时间的流逝而减少。因此长期抑制一旦削弱,HIV就可能从库中释出而再活化,并以病毒血症(viremia)的形式复发。导致治疗失败的原因可能多种多样,包括病人的合作程度,药动学反应(pharmacokinetic responses)的个体差异,药物相互作用,对反转录病毒药物产生的耐药性等。

大多数医师对接受稳定而有充分抑制效能的ART病人,每3月追查一次血浆HIV RNA水平。对血浆HIV RNA水平实施这样强度的监控,可以在较长时期内,对病毒保持较大程度的抑制。目前在由血浆HIV RNA水平确定治疗失败的标准上,尚未取得共识。血浆HIV RNA水平增高,可能反映抗反转录病毒药物的耐药性,而长期应用失败的药物治疗方案,可能促使多重耐药突变的积累,发生交叉耐药的可能性也更大。但是血浆HIV RNA水平的轻度增加,似与$CD4^+$细胞绝对计数迅速下降及临床转归立即即恶化并无相关性。在考虑停止初治ART方案时,必须与另一取代方案结合起来,综合考虑。在影响改变治疗最佳时机的相关因素尚未阐明前,多数医生都是通过对病人的严密随访,确定其病毒复发速度,并对药物治疗作出相应调整。

选择第二治疗方案时,新的联合用药至少要包括两种预计不会与原来方案中药物发生交叉耐药性的新药。耐药性试验可能帮助保健医师和病人确定那些预计会发生耐药性的药物,从而把它们排除在新的治疗方案之外。耐药性可以用基因型或表型技术来测定,二者都有助于在新的治疗方案中,对病毒实现更大抑制的目的。但它们也有缺点,包括须对耐药性作出正确分析和评估,在血浆低HIV RNA水平时缺乏敏感性,以及不能发现血浆中为数不多的药物病毒群体。

抗反转录病毒治疗的并发症

随着接受ART的HIV感染病人数量的增多和治疗时间的延长,已发现很多ART并发症(表422-2)。代谢并发症如脂肪向心性积累和外周性丧失所致体型改变;过早引起心血管疾病的血脂增高;严重乳酸中毒(lactic acidosis)和肝脂肪变性(hepatic steatosis);骨质稀疏(osteopenia),葡萄糖耐受不良(glucose intolerance)等。这些并发症的发生机制都未完全明了,可能包括干扰顺式视黄酸(*cis*-retinoic acid)结合蛋白(应用蛋白酶抑制剂病人的向心性脂肪聚集和葡萄糖耐受不良),DNA聚合酶γ-同工酶抑制所致线粒体毒性(服用核苷类反转录酶抑制剂病人的外周性脂肪丧失,乳酸中毒,肝脂肪变性等),炎症性细胞因子作用等。几乎所有抗反转录病毒药物都能使血脂增高,但以蛋白酶抑制剂和非核苷类反转录酶抑制剂治疗的病人,改变最为剧烈。有些治疗性并发症停药后情况可能改善,包括血脂增高,乳酸中毒,肝脂肪变性等,也许还有向心性脂肪聚集。这些并发症如何处理为好,已是当前临床研究的热点,由此获得的新认识,也将成为接受ART人员长期处理的重要基础。

表422-2

抗反转录病毒治疗的并发症

核苷类反录酶抑制剂		非核苷类反转录酶抑制剂	
贫血,白细胞减少	齐多夫定	皮疹	所有非核苷类
末梢神经病	去羟肌苷,司他夫定,扎西他滨	CNS症状	依非韦仑
胰腺炎	去羟肌苷,司他夫定,扎西他滨	早期肝功能改变	奈韦拉平
过敏反应	阿巴卡韦	血脂增高	所有非核苷类
乳酸中毒	所有核苷类		
肝脂肪变性	所有核苷类		
外周性脂肪丧失	所有核苷类;司他夫定,去羟肌苷,扎西他滨等可能更重		
血脂增高	轻度,但包括所有核苷类药物		
蛋白酶抑制剂			
向心性脂肪聚集	所有核苷类		
肾结石	茚地那韦		
葡萄糖耐受不良	所有核苷类		

CNS=中枢神经系统。

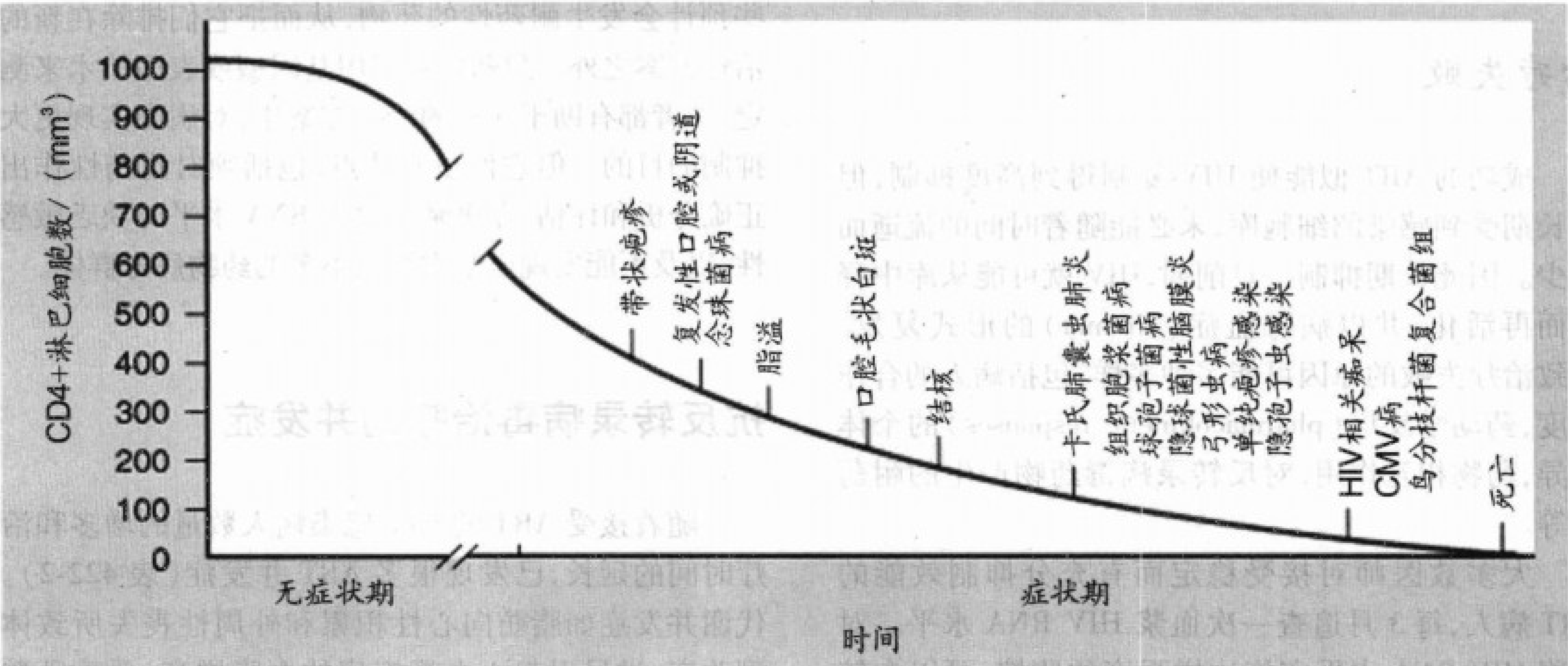


图 422-1 CD4⁺淋巴细胞计数与 HIV 感染并发症。

发热病人的检查

发热是 HIV 病人的常见体征，原因很多。早期 HIV 感染病人发热，可能是由于自限性上呼吸道病毒感染，而进行性 HIV 感染病人的发热，则可能是卡氏肺囊虫肺炎（肺孢子虫病）(PCP) 所致。二者的临床鉴别可能不易，要充分利用有关病人 HIV 分期方面的一切已有资料。从这点来说，CD4⁺淋巴细胞绝对计数在提示机会性感染的可能性上，也许尤为重要。如果 CD4⁺绝对计数 >200/mm³，则发生 PCP 和其他机会性感染的可能性大为减低。CD4⁺淋巴细胞绝对计数对正确诊断也有提示作用。CD4⁺绝对计数 >200/mm³ 的病人，很少发生机会性感染；但如发热持续不退，也须郑重考虑这些诊断。

HIV 感染的并发症

随着 HIV 感染的进展，免疫抑制的加重，合并机会性感染和肿瘤的风险也在增加。根据病人的 CD4⁺细胞绝对计数，可以对这些并发症的类型作出预计（图 422-1）。医生可由 CD4⁺绝对计数与 HIV 感染并发症预测的相关性，预计到病人某些机会性感染风险的增加，从而更早作出诊断，或以抗微生物药预防特定机会性感染的发生。像 PCP，弓形虫脑炎，播散性鸟分枝杆菌复合菌组（MAC）感染，隐球菌性脑膜炎，巨细胞病毒（CMV）病等，都已获得成功预防（表 422-3）。如 CD4⁺细胞数高于某一 HIV 病并发症发生的特定阈界水平，并已持续 3～6 个月，预防疗法即可停止。

发生 PCP 风险最高的是从初次发作恢复的病人（二级预防，未预防者 1 年复发率 60%），CD4⁺淋巴细胞绝对计数 ≤200/mm³ 的病人（一级预防，1 年 PCP 发生率 >18%），CD4⁺细胞百分数 <20% 的病人，以及有一项非 PCP AIDS 指征病变的病人（二者都是一级预防）。预防 PCP 收效最佳的药物是甲氧

表 422-3

抗反转录病毒治疗的并发症

感染	治疗药物	说明
卡氏肺囊虫肺炎	SMZ-TMP 氨苯砜 阿托伐醌 喷他脒雾化吸入	SMZ-TMP 最具宏效而费用低廉，但有潜在毒性
鸟型分枝杆菌复合菌组（MAC）感染	阿奇霉素 利福布汀 克拉霉素	推迟播散性 MAC 感染的发生；与蛋白酶抑制剂和齐多夫定可能有药动学相互作用；可能出现耐药株
弓形虫脑炎	SMZ-TMP 氨苯砜-乙胺嘧啶	
隐球菌脑膜炎	氟康唑	推迟深部真菌感染的发生，但费用不菲；可能出现耐药株
巨细胞病毒（CMV）感染	口服更昔洛韦	推迟 CMV 病的发生，但费用不菲

苄啶-磺胺甲恶唑(TMP-SMZ)。不能耐受本品的,可作脱敏处理,或用氨苯砜,阿托伐酯,或以喷他脒雾化吸入。以前曾感染鼠弓形虫(*Toxoplasma gondii*)而为血清阳性的病人,TMP-SMZ 和氨苯砜-乙胺嘧啶还能预防弓形虫脑炎。

阿奇霉素、克拉霉素和利福布汀能推迟播散性 MAC 感染的发生,故可用于发病风险最高的病人,一般是指 $CD4^+$ 淋巴细胞绝对数 $<100/mm^3$ 时。氟康唑能推迟 $CD4^+$ 淋巴细胞数 $<200/mm^3$ 病人的侵袭性真菌感染的发生,也已证实。CMV 血清阳性的 HIV 感染病人,更昔洛韦口服能推迟 CMV 的发生。但广泛应用这些预防药时,必须考虑到可能发生的药物相互作用、耐药性和成本效益(cost-effectiveness)。

PCP 曾是最常见的 AIDS 指征病变,但自高效抗反转录病毒联合疗法应用以来,机会性感染的发生率已经减低。今后,随着 ART 和针对其余机会性感染预防方法的改进,以及 AIDS 病人生命的延长,进行性 HIV 感染的并发症肯定也会发生演变,如 HIV 感染者中由人乳头状瘤病毒所致宫颈、肛门和口咽癌的出现,就是一例。

病人发生机会性感染时,应努力确诊并尽快给予治疗。大多数机会性感染都可因早期诊断而使预后改观,很多病人也因早期诊断而能在门诊接受治疗。而成功的门诊治疗常使病人更为满意,所需费用也更低廉。

咨询

为 HIV 感染病人提供咨询,可能是对医生的很大挑战。很多 HIV 感染人员是带着明显的精神痛苦和各种复杂情况,走进医患关系圈的。这些复杂情况包括根深蒂固的不信任感,性取向(sexual orientation)和性要求(sexuality)问题,减低风险的需要,吸食毒品,社会歧视,贫困日甚等,都是美国社会广泛存在的。医生进入这个关系圈,要以专业知识和同情心来帮助解决这些问题,而不是充当这些情况的裁判者。

为 HIV 感染人员提供咨询的一个重要内容是有关 HIV 病及其传播和可能给予的治疗等问题。这个过程要贯穿在整个医患关系中,由于很多 HIV 感染人员也已具有很多这方面的知识,因此可能是双方交流重要信息的场合。除非 HIV 感染者已在自身利益、医疗费用和可能收获等方面得到周密咨询,就不可能取得最佳医疗效果。病人充分知情才能成为克服治疗过程中各种困难的助手,而且现在的治疗决定,很多都不是直截了当的,比如存在何时启动 ART 的最佳时机等问题。充分知情的病人,在药物治疗上也更能采取合作态度,更能及早发现 HIV 相关并发症和药物潜在毒性反应。此外,充分知情的病人在 HIV 病发展时,也能在制定晚期疗程规范上提供更多决策依据。

有关 HIV 传播和其他涉危行为的教育,是咨询的另一重要内容。鼓励改变性行为,已使旧金山同性恋男子中 HIV 传播一度下降,但是近来有证据提示新感染人数又在增加,特别是在青少年中。在人数较少的静脉注射毒品者和高危异性恋者中减少 HIV 传播的努力,也已得到成功。所有病人在性行为安全防护和不与人共用针头上,都要有充分了解。要以适合病人文化背景的语言,提供这方面的信息。一次访谈,往往不能取得重要的行为改变,因此要坚持反复教育。

戒毒是减少由于共用针头和性接触所致 HIV 传播风险所必需的,也能防止继续吸毒引起的医疗和心理方面的后果。病人常常参加一些以药物治疗为主而戒断不足的戒毒项目,对此医生要持鼓励态度,还要让病人了解:吸毒劣习戒断不易,复发率很高,复发时仍应坚持再治,不要指责。对戒毒成功并已康复的人,要反复给予正面鼓励,防止再犯。

HIV 感染人员的临床过程,往往带有浓重的焦虑和抑郁色彩。对此药物治疗是可能收效的,但要注意可能与蛋白酶抑制剂发生药物相互作用的问题。晚期 HIV 感染合并 HIV 脑病和抑郁症的病人,哌甲酯(methylphenidate;Ritalin)可能有助。医生要从病人社区指定一家 AIDS 服务组织为病人提供支持性服务,包括病人教育,案例处理,交通运输,隐居所,食品,药物,支持小组等。个别病人可能还要安排正规的心理治疗。在整个 HIV 感染过程中,无论是感染早期,治疗成功期还是病情发展期,病人都可能感到抑郁。过去用过的应对策略(coping strategies),对这些病人可能还是有用的,仔细了解病史,可能有助于这些策略的认定。

推荐阅读

Bartlett JA. Addressing the challenges of adherence. J Acquir Immune Defic Syndr,2002,29:S2 ~ S10.
复习 HIV 病人治疗合作性的研究,提出改善合作性的措施。

Bartlett JG,Gallant JE. Medical management of HIV infection. Timonium. MD,H&N Printing and Graphics, 2001.
HIV 感染的药物治疗。

Gallant JE. Strategies for long-term success in the treatment of HIV infection. JAMA,2000,283:1329.
HIV 治疗取得长期成功的策略。

Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection,convened by the Department of Health and Human Services (DHHS) and the Henry J. Kaiser Family Foundation:Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents.
美国卫生部和凯氏家庭基金会召集的专家组为成人和青少年 HIV 感染抗反转录病毒药治疗提供的指导原则,可上网检索:http://www.hivatis.org.公布的内容不断更新。

(王贤才 译;宁敏磊,方嘉庆 校)

卷 XXV

神经病学

第 423 章　神经病患者的诊疗途径(3403)
第 424 章　放射性影像技术(3417)
第 425 章　神经遗传学(3426)
第 426 章　内科临床中的精神疾病(3429)
第 427 章　特异性疼痛综合征(3444)
第 428 章　头痛(3448)
第 429 章　脊柱、神经根和脊髓的机械性及其他损害(3458)
第 430 章　脊髓损伤(3470)
第 431 章　头部损伤(3473)
第 432 章　大脑区域性功能失常的诊断(3477)
第 433 章　ALZHEIMER 病及其他认知障碍(3484)
第 434 章　癫 痫(3497)
第 435 章　晕 厥(3514)
第 436 章　昏迷和觉醒障碍(3520)
第 437 章　持续性植物状态和脑死亡(3526)
第 438 章　睡眠和觉醒障碍(3528)
第 439 章　脑血管病总论(3534)
第 440 章　缺血性脑血管病(3543)
第 441 章　脑血管出血(3559)
第 442 章　锥体外束病(3569)
第 443 章　帕金森综合征(3572)
第 444 章　震颤，抽搐，肌阵挛，刻板动作(3578)
第 445 章　肌张力障碍，舞蹈病，手足徐动症，投掷症(3581)
第 446 章　遗传性小脑性共济失调和痉挛性截瘫(3586)
第 447 章　肌萎缩性侧索硬化及其他运动神经元病(3590)
第 448 章　多发性硬化和中枢神经系统髓鞘脱失病(3595)
第 449 章　脑膜周围感染(3607)
第 450 章　神经系统病毒感染绪论(3614)
第 451 章　急性病毒性脑膜炎和脑炎(3616)
第 452 章　脊髓灰质炎(3622)
第 453 章　疱疹病毒(3625)
第 454 章　狂犬病(3631)
第 455 章　中枢神经系统的巨细胞病毒、EPSTEIN-BARR 病毒和慢病毒感染(3634)
第 456 章　朊病毒病(3638)
第 457 章　中枢神经系统肿瘤和颅内压增高与减低(3641)
第 458 章　营养和酒精性神经病变(3656)
第 459 章　先天性、发育性和神经皮肤性病变(3661)
第 460 章　自主神经病及其处理(3667)
第 461 章　肌病和神经病总论(3677)
第 462 章　末梢神经病(3690)
第 463 章　肌 病(3702)
第 464 章　神经肌肉传递障碍(3721)

第423章

神经病患者的诊疗途径

Robert C. Griggs
Ralph F. Jozefowicz
Michael J. Aminoff

神经系统症状是大多数正常人每天都能体验到的一些情况。像口误(slips of the tongue)、头痛、背痛和其他疼痛、头晕、肌肉抽搐或抽动、痉挛性震颤等，都是完全健康者也可能发生的。情感波动时的喜气洋洋或郁郁寡欢、妄想、发怒等，也是完全正常者可能出现的。神经系统疾病认识的迅速提高，以及医疗活动与各界人士的密切关系，使得常见和罕见情况都能引起公众的关注。

很多老人都在关心自己或其配偶是否已有或正在发生Alzheimer病(早老性痴呆)和脑卒中。而老人几乎都有的震颤，则会带来Parkinson病的忧虑。很多年龄较轻的病人关心自己是否有多发性硬化和脑肿瘤，而且正常人几乎都可能有一两种提示严重神经系统疾病的症状。像这些和其他常见病变症状初见时，影像检查和其他试验往往都是正常的，但病人和医生却不能以此自慰，掉以轻心。另一方面，神经诊断性影像、生化、电生理和遗传检查，又能从很多年轻和大多数老人中发现"异常改变"。在对病人症状进行评估时，重要的是不能依托神经诊断性实验室检查结果来建立临床诊断。像头痛、焦虑及抑郁之类病变，实验室检查一般并无异常。而由各种神经诊断性检查发现的异常，往往是伴随性的，对此进行治疗可能是正确和必要的，但却不能使病人症状获得改善。没有症状或体征而偶然检测到的异常，像高血压之类病变时，可能需要积极追查和治疗，但是很难使无症状病人得到改善的一般性规律，是应该记取的。因此对老年病人来说，没有什么影像或电生理检查可以评估为"正常"，但是如果没有与此"异常发现"相应的特异症状，则治疗甚至进一步检查也只是对检查的敏感性和特异性进行评估，以及病人需要和受惠于治疗的可能性。在没有特异诊断至少是鉴别诊断方面的考虑时，不要轻动神经诊断检查(或参照其检查结果)，是一条很好的经验。

让病人用自己的语言叙述症状是很重要的。为充分了解病人谈到的情况，常须直接提出一些问题，但是不熟悉医学术语的病人，往往把这些提示性术语或描述词记在心里，下次就诊时照样搬用。记录症状一定要用病人自己的语言。像走路脚拐、虚弱、麻木、发沉、痉挛、疲困之类的词语，对某些病人来说，可能是用来分别反映疼痛、软弱或感觉异常。

病史在神经系统诊断中常提示疾病或诊断的性质，而神经系统检查则可作出定位诊断，并对病情轻重作出定量评估。很多疾病时病史几乎是唯一探索诊断的途径，这方面的病变如头痛、癫痫发作、发育障碍、记忆障碍、行为性疾病等。以下各点是追索诊断时应予关注的。首先是要对整个病史进行考虑。早年发生的事项和长期存在的情况，如头或脊髓损伤、一侧耳聋或视力缺失，运动技能不佳、学业成绩不好、脊柱弯曲、骨异常等，都是很易疏漏而对病变真相可能很有启迪的。

考虑症状发生的节奏和经历时间。症状一直都在发展从未宽息，还是已达高坪或有过恢复正常的阶段。脑质块性损害(肿瘤、硬膜下损害)常为进行性但又有波动性;癫痫发作和偏头痛为发作性;卒中则是突发性和发作性，加剧3～5日，继以部分或完全缓解。

问问自己:能不能以一个疾病来解释所有症状和体征?试以解剖术语，提出一项诊断意见，病史是提示单一(如卒中或肿瘤)症灶，还是神经系统多处受累(如多发性硬化)?或者是系统性病变如维生素B_{12}缺乏、肌病、多神经病之类?

神经病史

神经病史是神经病诊断中最重要的资料。细致的病史常能决定病因,确定损害所在部位,还能协助确定病变是局灶性还是弥漫性的。急性起病的症状,提示血管性或为癫痫发作;亚急性症状提示质块性损害如肿瘤或脓肿;症状起伏波动,有加剧也有缓解,提示失髓鞘性病变;慢性和进行性症状则提示变性类疾病。

神经系统检查正常或无局灶性征象的神经系统病变,往往只能通过病史来诊断,包括很多癫痫发作性病变、偏头痛和其他大多数类型的头痛症候、各种病因性头晕以及大多数类型的痴呆等。神经病史往往还是提示症状系精神性原因所致的最先线索。以下是收集神经病史时要注意的一些要点:

- **仔细确定主诉或主要问题。**主诉(chief complaint)不但在鉴别诊断上是为医生提供的首先线索,还是病人趋医求治的原因。如主诉未被正确确定,正确诊断就可能失之交臂,以致可能在错误的途径上追索诊断。没有纳入主诉的诊断,往往不是病人当前真正关注的问题,而是落脚在伴随的病变上。
- **以充分时间倾听病人的陈述。**接诊开始,至少应有5分钟时间让病人不被打断地尽情诉述,是一条很好的工作方法。病人常会在病史陈述的开始,自动把最重要的信息吐露出来。医生则可在这个时候,观察病人的精神状态,包括语言、知识水平和情绪,注意面部是否对称、眼睛运动有无异常、自发性动作增加还是减少(如运动性病变时)等。
- **正确引导病人,不去讨论过去诊断性检查结果和保健医生的意见。**须知实验室检查结果异常,对病人的主要问题可能只是偶合关系,也可能是正常变异。
- **深入了解病史、服药史、精神病史、家族史以及社会和职业史。**很多神经病是内在内科疾病的并发症,或者是药物的不良反应。如帕金森神经功能障碍(parkinsonism)往往是应用甲氧氯普胺(metoclopramide)的并发症,神经安定药大多亦有此反应。很多神经性病变都有遗传性,很多病例都能由阳性家族史而确立诊断。职业亦可在一些神经病史中起到主要作用,如腕管综合征(carpal tunnel syndrome)(电脑键盘操作员)和末梢神经病(接触铅及其他毒素)等。
- **会见病史代述者。**痴呆和意识状态失常的病人,一般不能提供翔实、完整的病史,须由知情家属提供要点,以利正确诊断。特别是痴呆和某些右半球损害而有不同程度认识障碍(agnosias)(不能察觉疾病)的患者,不能提供确切病史,更须有人代述。发作性意识部分缺失者(如晕厥和癫痫发作)也须有人代述遗漏的病史。
- **为病人总结病史。**总结病史是一项很有效的方法,肯定确已获得作出印象诊断所需的各项重要资料。总结归纳,还能使医生补充最初采集病史时可能很明确的病史缺陷。病人或代述者还可在此时纠正病史中的一些错误信息。
- **请病人说出自觉系何病变,结束病历问询。**此举可使医生对病人关心和认识到的问题有所了解。有些病人是心怀某一特定诊断而来就医求索的,如病人往往怀疑自己的神经症状,是由于多发性硬化、Alzheimer 病和脑肿瘤之类病变所致。

诊断上的挑战

医生的诊断技能,常会受到两种常见情况的考验:

机械性损伤所致神经症候

由家属或其他亲密接触者造成的损伤,病史和检查时常难发现。婴儿受到殴打、儿童遭受虐待、妇女受到殴打以及长辈受到创伤的情况,往往是不能或不愿作为症状发生原因而被揭示出来的。防止这些常见原因的疏漏,唯一方法是对每一病例都系统考虑这种可能性,关注那些提示躯体外伤的病征(常甚隐晦),如皮肤淤斑及骨折(常被归结为一合理原因)、对预期症状的否认、未能保持职位以及神经症状(头痛、头晕、耳鸣、一过性黑朦)的原因不明性加剧等。

酒精中毒和药物滥用(第17章,第30章)

很多神经病变都是故意服用有毒物造成的(第106章)。病人并不对服用这些药物作出准确的解

释。因此体征和实验室筛检反映的药物相关性肝及其他代谢异常迹象,可能提示某一重大内在病变。

必须立即诊断和治疗的急性神经病变

神经病变的诊断大多是通过细致、全面的病史询问和适度检查作出的。但是有几种特殊情况,由于病变的发展速度和救生性治疗措施的投入,只有在初见病人若干分钟内启动才能收效,因此必须迅速采取行动。昏迷(第436章)、屡发癫痫(第434章)、急性卒中(第440章,第441章)、可疑脑炎及脑膜炎(第312章,第451章)、头脊外伤(第429章,第430章)、急性脊髓受压等,只要呼吸和心脏情况稳定,就应通过临床和实验室检查进行诊断,并予以紧急治疗。

神经系统检查

神经系统检查应根据病人临床情况进行。对儿童的神经系统全面检查,与对老人就有很大差异,而对有特定症状的病人,检查时自应集中在病人的有关方面。如有行为或记忆改变的病人,应更多从认知方面进行测试,而对诉述疼痛、麻木和软弱之类症状的病人,则应更侧重于感觉方面的检查。

但是也有很多神经功能试验,是一切病人都应常规测试的,因为它们能为今后检查留下基础资料,而对那些看来正常或最初症状提示为非神经系统疾病的人,也常能由此而意外发现未想到的神经系统疾病。特别是对那些已在某一方面表现出神经功能失常的病人,进行全部常规试验尤为重要,否则就可能对损害或病变做出错误的定位。医生必须从正常人的检查中,积累大量常规测试经验,这样才能敏锐地发现偏离正常的改变。

一般检查

特异性神经症状和体征,应立即引起注意,进行一般情况的检查。中枢神经系统及脊髓病患者应测量头围(head circumference),成人正常为55±5 cm。头围增大应想到脑或脊髓的长期反常,但偶尔也有属于正常变异的,常为遗传性。皮肤应注意咖啡牛奶斑(café au lait maculas)、皮脂腺腺瘤(adenoma sebaceum)、血管畸形、脂肪瘤、神经纤维瘤和其他损害(第291章)。颈部活动范围、直腿上举和脊柱弯度(侧弯)等都应检查。老年人都应在颈动脉听取血流杂音,但颈动脉触诊意义不大。如有膀胱、肠或小腿症状,应作直肠检查,一般应注意括约肌张力和自动收缩功能。关节活动范围受限和关节无痛性肿胀,常为未想到的神经损害的体征。

神经系统检查

有关神经系统检查各方面的详情,将在以后讨论特异症状和疾病篇章中介绍。但有5方面的主要检查项目,是所有病人都不可少的。在仔细关问病史期间,一般即可从意识、定向、记忆、语言功能、情感和判断等方面,对精神状况作出充分评估。如有异常,应再作深入检查。所有病人都应检查的脑神经功能是:视力(矫正和未矫正视力);眼底;视野;瞳孔(大小和直接及交感性反应);眼球运动;颌、面、腭、颈、舌运动和听力等。

运动系统检查(第461章,第463章)也是一切病人皆不可少的,因为初发软弱往往会被病人疏漏失察。肌张力(麻痹、痉挛或强直)、肌肉大小(萎缩或肥厚)和肌力等,都能很快检查。检查肌力应注意特定功能活动包括以足跟和足趾的步行能力,仰卧起坐能力,由深度屈膝或坐位起立能力,举臂过头,紧握拳等。步态、体姿和运动协调能力亦须关注。还应注意震颤、自发性肌纤维收缩(fasciculations)和其他异常运动。

感觉试验(第461章,第462章)则无需详查,除非已有感觉症状。但像足趾震动觉以及手足痛觉、温度觉和轻触觉是否正常则是都应测试的。

肌牵张反射(muscle stretch reflexes)和跖反应(plantar responses)皆应检查,注意近(远)端反射和上(下)肢反射是否两侧对称和有差异。二头肌、三头肌、肱桡肌、四头肌和踝反射应作1~4级定量检查(4=阵挛,3=扩张,2=活跃,1=减弱)。

昏迷病人

意识状态有改变的病人的迅速检查,与神志清晰、感觉敏锐病人的检查大为不同。详见本书第280章。此时神经系统很多方面的检查已无法进行,包括认知功能、细微感觉、特定运动功能、运动协调功能、步态、体姿等。肌牵张反射不时波动,轻微不对称性

也远不像清醒病人那样明显。此时要重点关注的是：(1)意识水平；(2)呼吸形式；(3)眼睑位置和眼球运动；(4)瞳孔；(5)角膜反射；(6)眼底；(7)运动反应。全身检查的特定内容亦须迅速完成，如颅骨和脊髓损伤证据，颅骨压痛，颈项强直（头、颈外伤病人不作）、躯体外伤迹象等。

可能为神经性病因的常见症状

软弱

有一点是很明确无误的，即病人一般是先有运动体征，再有运动症状；感觉功能则与此相反：先有感觉症状，再有感觉体征。因此病人可能已有严重软弱，但却未必有软弱方面的症状。另一方面，不无矛盾之处是：自述“软弱”的人，体检时却常未能证实软弱的存在。

确实是由神经系统疾病引起的软弱，往往是由运动单位（motor unit）病变引起的（第447章，第461章~第464章），病人一般是反映为特定功能丧失，如上楼困难，不能离椅站立、仰卧起坐、举物过头、开启瓶罐等。还可能是软弱造成的后果，如一再失足摔倒。这些症状是不难作出定量评估的。腿肌软弱的病人，哪怕一月只跌倒1次，膝伸肌群几乎也都有严重软弱发生，检查时可见膝伸滞后：不能对抗重力充分举腿并将膝部固定。

有“软弱”症状而检查无软弱体征，一般不是神经肌肉性疾病，但可能是运动单位外的神经性疾病的体征，而更常见的情况则是既非运动单位也非神经系统疾病的症状（表423-1）。

表 423-1

常以“软弱”症状出现的病变

运动单位病变	肾、肝及其他代谢病
上运动神经元损害——痉挛状态	酒精中毒性及其他毒素性疾病
基底神经节病——强直	精神和行为障碍
一般内科情况	抑郁
心力衰竭	诈病
呼吸功能不全	

疲劳

诉述“疲劳”、“乏力”，比“软弱”症状反映确切神经系统疾病的可能性更小。除神经肌肉连接处病变如重症肌无力外，疲劳很少成为运动单位病的症状。疲劳可能是上运动神经元病的表现，还是已确诊为多发性硬化和其他多灶性中枢神经系统疾病的常见症状。同样，任何可使两侧皮质脊髓束或锥体外束发病的情况，都能引起疲劳。这方面的实例如运动神经元病（第447章）、脊髓颈段病（第429章）、帕金森病等（第443章）。此外，影响睡眠的病变（第438章）会有疲劳症状，也是意料之中的。

像“软弱”一样，“疲劳”也更多是由中枢和末梢神经系统以外疾病引起的。抑郁及其他精神和行为障碍（第426章），内科疾病等，也是“疲劳”的常见原因。

慢性疲劳综合征（chronic fatigue syndrome）像很多病因性纤维肌痛症（fibromyalgia）一样（第289章），可以疲劳为其主要病废症状。这些病变部分是根据无相应神经系统体征，亦无神经系统的病理改变而确定的。

自发性运动

肌肉震颤、抽动、颤搐、痉挛都是常见症状。自发性运动的病因，可寓于神经系统的任何水平。一般说来，发生在整个肢体或同时发生在一组以上肌肉的运动，都是中枢神经系统疾病引起的，而只限于某一肌肉的运动，则可能为运动单位病（包括脑干和脊髓运动神经元）。当某一肌肉的自发性运动伴有剧痛时，病人常称之为“痉痛”（“抽筋”）（cramp）。痉痛或痛性痉挛是一种内科含义的病变，反映运动单位一大组肌肉的剧烈收缩。小腿疼痛在正常人中即甚常见，特别是老人中。但有时亦可成为前角细胞、神经根或末梢神经疾病的表征，一般都是良性疾病。疼痛严重时，可因肌肉收缩剧烈而使肌肉遭受损伤，血中肌酶（如肌酸激酶）亦可增高。

因酶缺乏干扰底物用作燃料的罕见肌病（如McArdle病）时，常因运动而发生肌肉剧烈挛缩（contractures）。这些挛缩在肌电图上是电活动静止的，这与疼痛时运动单位的强烈电活动不同。注意不要把挛缩与长期关节病或长期软弱所致关节活动受限

(但也被称为挛缩)的情况混为一谈。

手足搐搦(tetany)的肌肉剧烈收缩常有疼痛,一般皆为血钙减低所致(第260章),但偶亦见于并无明显电解质紊乱时。手足搐搦是由于末梢神经兴奋亢进。与此相似,梭菌毒素所致破伤风(tetanus)综合征(第321章)时,也是由于末梢神经兴奋亢进而发生危及生命的剧烈疼痛性肌肉收缩。很多中毒性病变如士的宁中毒(strychnine poisoning)和黑寡妇毒蛛(black widow spider)毒素也能引起类似神经病因性痉挛。

肌痛

无异常肌收缩的急性肌痛是极为常见的症状,如发生在剧烈运动后或急性病毒性疾病(如流感)时,可能反映肌肉损伤。这类病人血清肌酸激酶水平增高。但软弱和进行性肌病时,很少出现这种常见而实属正常的肌肉损伤征象。慢性肌痛为一常见症状,但很少与肌肉的确切疾病相关。

发作性和间歇性软弱

基础肌力正常的病人,发生肌肉高度软弱或麻痹,为一罕见症状。这是周期性麻痹(periodic paralysis)的典型表现,亦可见于发作性共济失调和肌强直性病变时(第463章)。所有这些病变,都是离子通道病(ion channelopathies)。通道病(如钙通道病的低钾血症性周期性麻痹)虽甚罕见,但却是可治病变(第463章)。发作性软弱亦见于神经肌肉接点病时,如重症肌无力和肌无力综合征(第464章)。个别发作性睡病患者的睡眠麻痹("睡瘫")亦可表现为间歇性麻痹(第438章)。

平衡丧失

步态不稳是常见症状。如伴有头昏或眩晕(第470章),可能为迷路、前庭神经、脑干或小脑病变所致。步态不稳和失去平衡如不伴有头晕,特别是不稳程度似超出病人的其他症状,可能为感觉或运动功能的广泛性病变。

步态和体姿异常

高度协调而不费力的站立和步行,需以整个神经系统的完好为基础。局限于中枢或末梢神经某部的相对隐晦的缺失征,能引起典型改变。特异性步态失常的分类见表423-2。

感觉症状

感觉症状可分为正、负两种。负面症状是指感觉的缺失,如麻木感。正面症状相反,是感受器未受正常刺激时发生的感觉现象,如感觉异常和触物感痛。**感觉异常**(paresthesias)可能包括麻刺、爬行、瘙痒、压

表423-2

典型步态障碍

步态障碍	损害部位	特征
痉挛性步态	脊髓胸或颈段两侧皮质脊髓通路,或在脑	下肢僵硬,足呈"内剪式"
轻偏瘫步态	单侧中枢神经系统——颈髓或脑	患腿环行,足伸而臂屈
感觉性共济失调	脊髓后柱或末梢神经	步宽而高,有Romberg征
小脑性共济失调	脑干或小脑	步幅宽,无Romberg征
帕金森步态	基底神经节	拖足步行,小步
肌张力障碍性步态	基底神经节,并有皮质脊髓通路	臂、头、颈姿势异常
老年性步态失常	多因素性:两半球病;脊髓病;本体感觉障碍;肌软弱	曲背体姿,步宽,常为后冲步态
跨阈步态	远端肌肉软弱	高步("跨阈",如跨门槛)
鸭步	近端肌肉软弱	两腿环行以使膝得以稳定
防痛步态	非神经病因性,反映关节、骨或软组织病	减轻髋、脊柱、下肢疼痛
癔病步态	精神或行为障碍	从一侧向一侧蹒跚而行,伴有立行不能*,上肢和躯体运动怪异

* 立行不能(astasia-abasia)指保持站立平衡极难而坐下无何困难或困难相对为少。

迫、发紧、发冷、发热等感觉，有时伴有沉重感。**触物感痛**(dysesthesias)的正确含义是指感觉异常，如无害刺激后的麻刺、疼痛或不适感，而**异常性疼痛**(allodynia)则是对正常不应引起疼痛的刺激亦感疼痛。有些病人的感觉异常与触物感痛，可能很难与疼痛区分。**感觉迟钝**(hypesthesia)和**痛觉减退**(hypalgesia)分别是指感受触摸或疼痛的敏感性丧失或降低。相反，**感觉过敏**(hyperesthesia)和**和痛觉过敏**(hyperalgesia)分别是指感受触摸或痛性刺激的阈值降低，因此，患者对这样的刺激敏感性增加。

利用棉束、针和音叉，检查躯体和四肢感觉异常或缺失区。有些器材可以用于感觉功能的定量评估，如电脑辅助的感觉检查，就是由触觉、压迫、振动和温度感觉阈进行检测的。

痛觉和触觉感受异常，一般是能由临床检查发现的。任何这样的感觉缺失，确定其分布部位皆极重要，以利于对神经、神经根和中枢性功能失常的鉴别。同样，本体感觉失常也能由临床检查发现，因为患者不能感受关节活动的方向。严重时手外展而有假性手足徐动性活动(pseudoathetoid movements)以及感觉性共济失调(sensory ataxia)，有时有体姿性和动作性震颤。

末梢神经病常引起的感觉障碍，是由受累神经纤维的总体决定的(第461章，第462章)。有些神经病是以大纤维神经病为主。患者发现运动和位置感失常，感觉亦常有改变。检查发现振动、位置和运动等感觉皆有障碍，活动笨拙，共济失调。痛觉和温度觉则仍相对保持。腱反射早期即已丧失。有些神经病则以小纤维受累为主，常有自发性疼痛，为烧灼性、撕裂性或酸痛性。痛觉和温度觉受累不成比例，还可有自主神经功能失调。小纤维神经病的例证如某些遗传病，Tangier病和糖尿病等。感觉缺失的分布应能提示病变所在部位，从而为内在神经病变的诊断提供线索。感觉性神经病(sensory neuropathies)的感觉缺失，大多分布在远端部位；而感觉性神经元病(sensory neuronopathies)的感觉缺失亦可累及躯体和面部，而且常极严重。神经根病(radiculopathy)时的感觉改变，符合神经根的分布；马尾综合征(cauda equina syndromes)时，感觉缺失涉及多神经根，可致鞍形感觉缺失，正常感觉丧失并有尿或(和)大便排出失控。

多发性硬化(第448章)、维生素B_{12}缺乏(第458章)和颈椎关节强硬(cervical spondylosis)(第429章)时的**脊髓后外侧柱损害**，患区常有压迫感，而有Lhermitte征(屈颈时感觉异常向下放散至背和两腿)。检查发现同侧振动觉和关节位置觉失常，痛觉及温度觉保存。反之，**脊髓前侧区损害**(如脊髓前侧柱切断〈cordotomy〉)或**中心性损害**时，交叉到脊髓丘脑通路的纤维中断(如脊髓空洞症〈syringomyelia〉；第459章)，痛觉和温度觉障碍，而振动觉和关节位置觉则仍相对为好。轻触觉亦保存。

运动亦可缺失，并有助于损害的定位。颈髓损害的上行运动神经元功能失常(第447章)可致四肢麻痹(quadriplegia)，而更尾端病变则为下身麻痹(截瘫)(paraplegia)，第1腰椎水平以下损害可能只是压迫马尾，致因多神经根病而发生下运动神经元缺失，括约肌和性功能亦有障碍。

神经系统诊断技术

腰椎穿刺

通过腰椎穿刺取得脑脊液(CSF)样本，是准确诊断脑膜感染和癌症所必需的(彩页5图423-1)。CSF分析还有助于中枢或末梢神经系统失髓鞘性病变以及颅内出血的评估，特别是在影像检查难以作出结论时。

CSF组分对病理改变常能提供重要线索。白细胞(WBC)增高，见于感染和其他炎症性疾病以及癌症。白细胞分类则能提示病原体的特定类别：多形核白细胞提示细菌性病变，单核细胞则反映病毒、真菌和免疫性病因。细菌和真菌感染时，CSF糖浓度减低，某些病毒感染(如流行性腮腺炎病毒)和结节病时亦有此情形。很多病变包括大多数感染和失髓鞘性神经病时，CSF中蛋白浓度皆增高。几种神经性病变的CSF典型改变见表423-3。

表 423-3

脑脊液典型改变

	混浊和颜色	开放压力	白细胞(/mm³)	细胞分类	红细胞数	蛋白	葡萄糖
正常	清晰,无色	70~180 mm H_2O	0~5	单核	0	<60 mg/dL	>血清2/3
细菌性脑膜炎	混浊,草色	↑	↑↑	多核	0	↑↑	↓
病毒性脑膜炎	清或混浊,无色	↑	↑	淋巴	0	↑	正常
真菌和结核性脑膜炎	混浊,草色	↑	↑	淋巴	0	↑↑	↓↓
病毒性脑炎	清或混浊,草色	正常或↑	↑	淋巴	0(疱疹↑)	正常或↑	正常
蛛网膜下腔出血	混浊,粉红	↑	↑	多核及淋巴	↑↑	↑	早期正常,后期↓
Guillain-Barr 综合征	清晰,黄色	正常或↑	0~5	单核	0	↑	正常

阻塞性非交通性脑积水和局灶性CSF肿块性损害致使颅内压增高时,不应作腰椎穿刺,因为此时由于腰椎穿刺所致CSF压力急性下降,可能引起脑或小脑疝。但**交通性脑积水**(communicating hydrocephalus)如特发性颅内压增高(假脑瘤)时,腰穿则甚安全,适选病例甚至可以此作为有效治疗。

脑电图

脑电图(electroencephalography;EEG)是头皮电位记录和测定,检查基础性脑功能活动和提示惊厥性发作的阵发性脑电活动。

检查脑电图是把20个电极安置在头皮的预定位置,所据国际系统,是利用头围的规范百分数,即"10~20系统"。每个电极都以字母和数字标示,字母表示颅区(Fp=额极,F=额,P=顶,T=颞,O=枕,V=颅顶);数字表示具体位置,奇数为左侧电极,偶数为右侧电极。电极再以不同耦联方式,产生电位差,而以图表示记录器记录电位。

为说明EEG电场改变的空间分布,须将电极对有序排列,每一特定排列即组合方式(montage),一般有两种类型:**参照**(referential)和**双极**(bipolar)电极,前者每个电极都与单个参照电极相连(如耳),后者则依序互联成链。常规EEG一般约记录30分钟脑活动,包括清醒时间和睡眠的前二期。记录EEG上应用不同激活技术,包括通气过度和光刺激。这些激活技术可促使某些癫痫发作性病变的患者发作放电,增加试验的敏感度。

头皮电位振幅极低,平均30~100 μV,是兴奋性突触后电位(EPSP)和抑制性突触后电位(IPSP)的综合表现,主要由大脑皮质第4层的锥体细胞产生,起电偶极(electric dipoles)作用。动作电位为时太短,不能在EEG上产生影响。

根据两半球间的对称性、电波频率和振幅以及可能提示发作灶区的锋波(20~70毫秒)和锐波(70~200毫秒)等对EEG进行分析。EEG频率分为以下4类:

δ:<4 Hz

θ:4~7 Hz

α:8~13 Hz

β:>13Hz

表 423-4

脑电图改变

脑电图改变	临床关系
本底节律异常	
普遍慢波	大多数代谢性脑病
三相波	肝和肾性脑病
局灶性慢波	大型肿块性损害(肿瘤,大型卒中)
脑电波消失,对一切刺激皆无反应	脑死亡
阵发性异常	
3Hz锋波和电极,呼吸亢进时增强	癫痫小发作
3~4Hz锋波和电波,浅睡或光刺激时	原发性广泛性癫痫
中心至颞中锋波	良性运动性癫痫
颞前锋波或锐波	源出颞中区的单纯或复杂性局部癫痫发作
高度节律失常(高电压性紊乱慢波及多灶性锋波)	婴儿痉挛(West综合征)
爆发抑制	严重缺氧性脑损伤,巴比妥盐昏迷

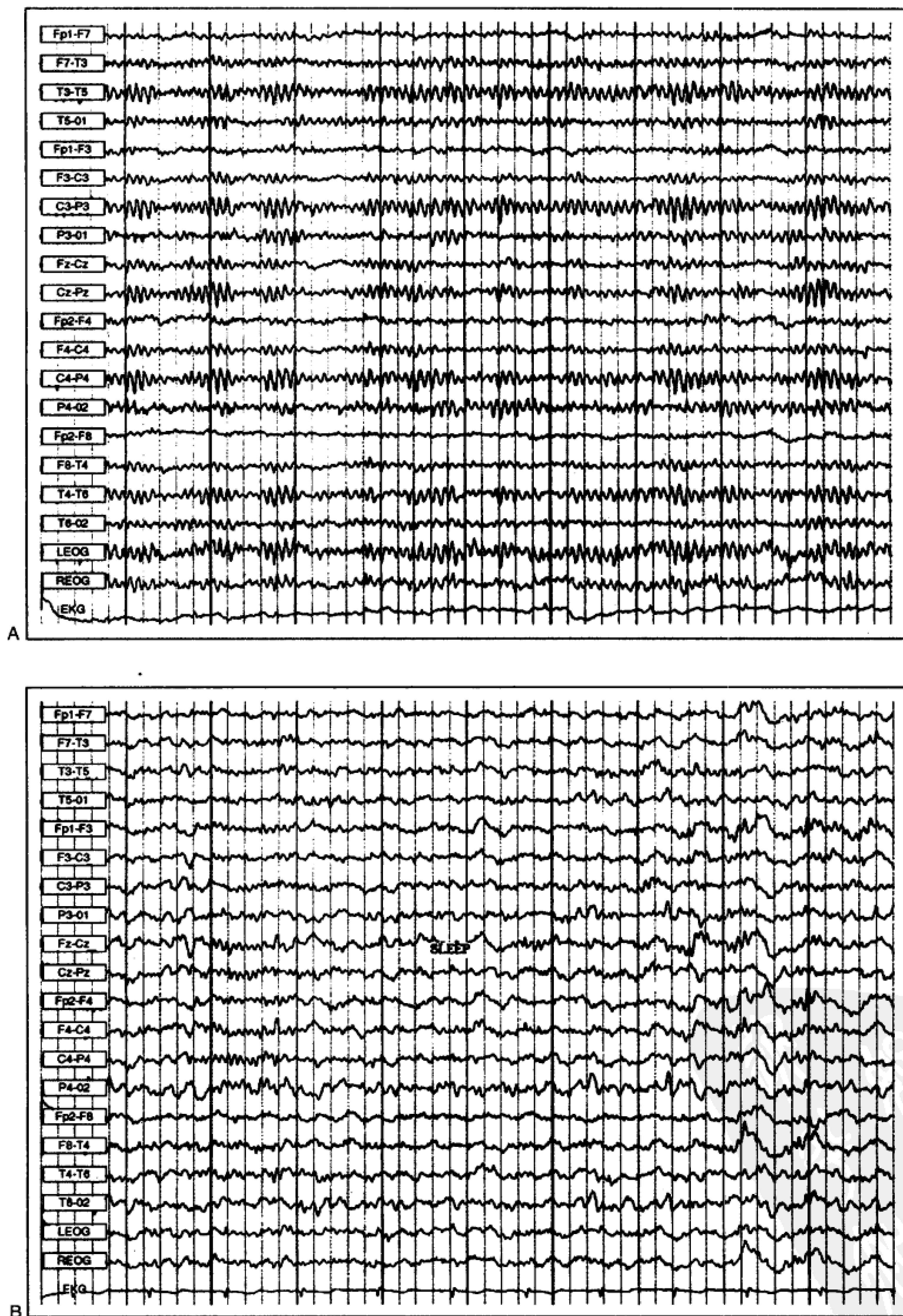


图 423-2 正常和异常脑电图。A，正常成人清醒时 EEG。 B，正常成人 2 期睡眠时 EEG，显示睡眠梭状波和 K 波群。



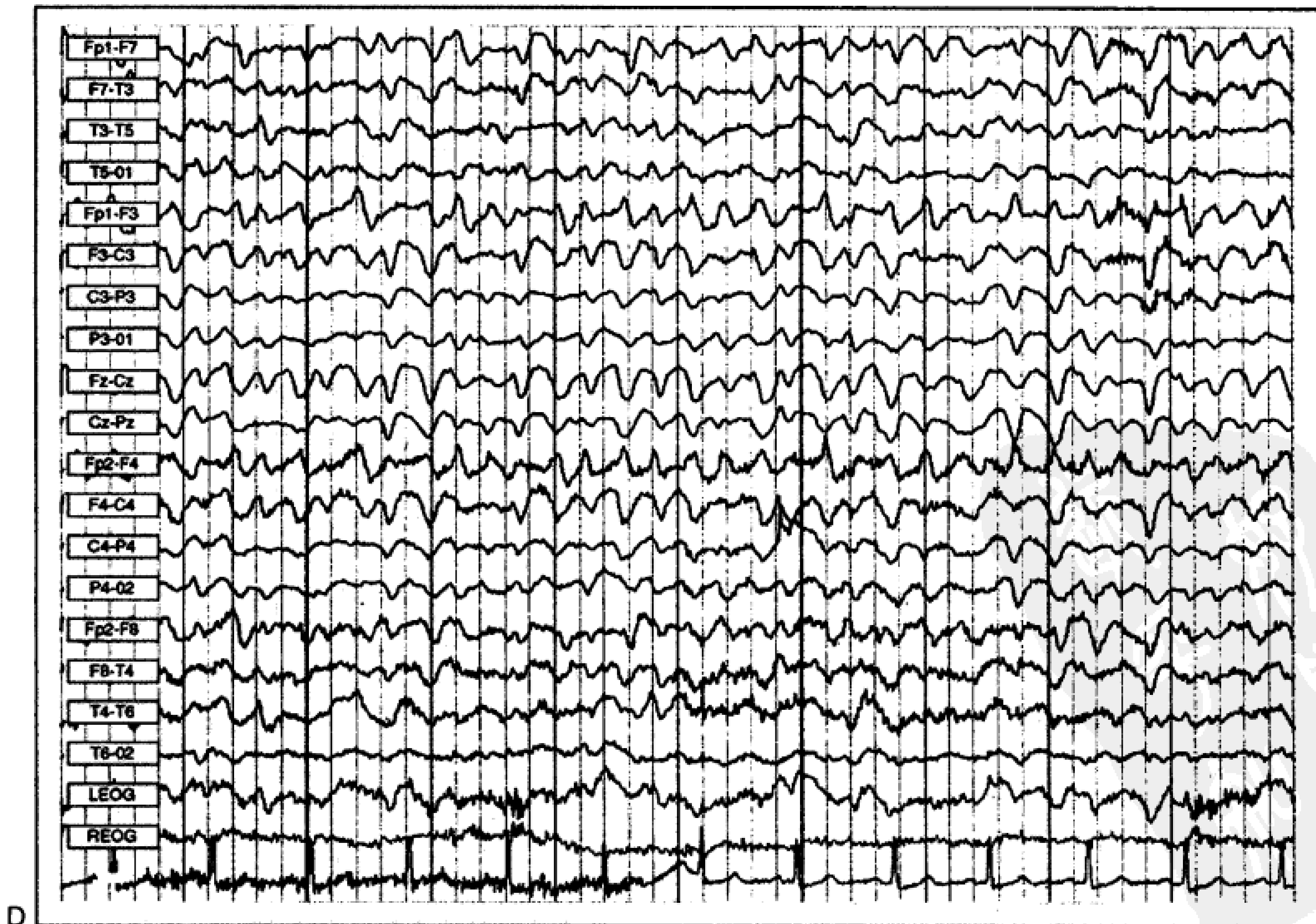


图 423-2(续) C,弥漫性脑病,高电压多形性 δ 波。 D,三相慢波,肝性脑病时波形。

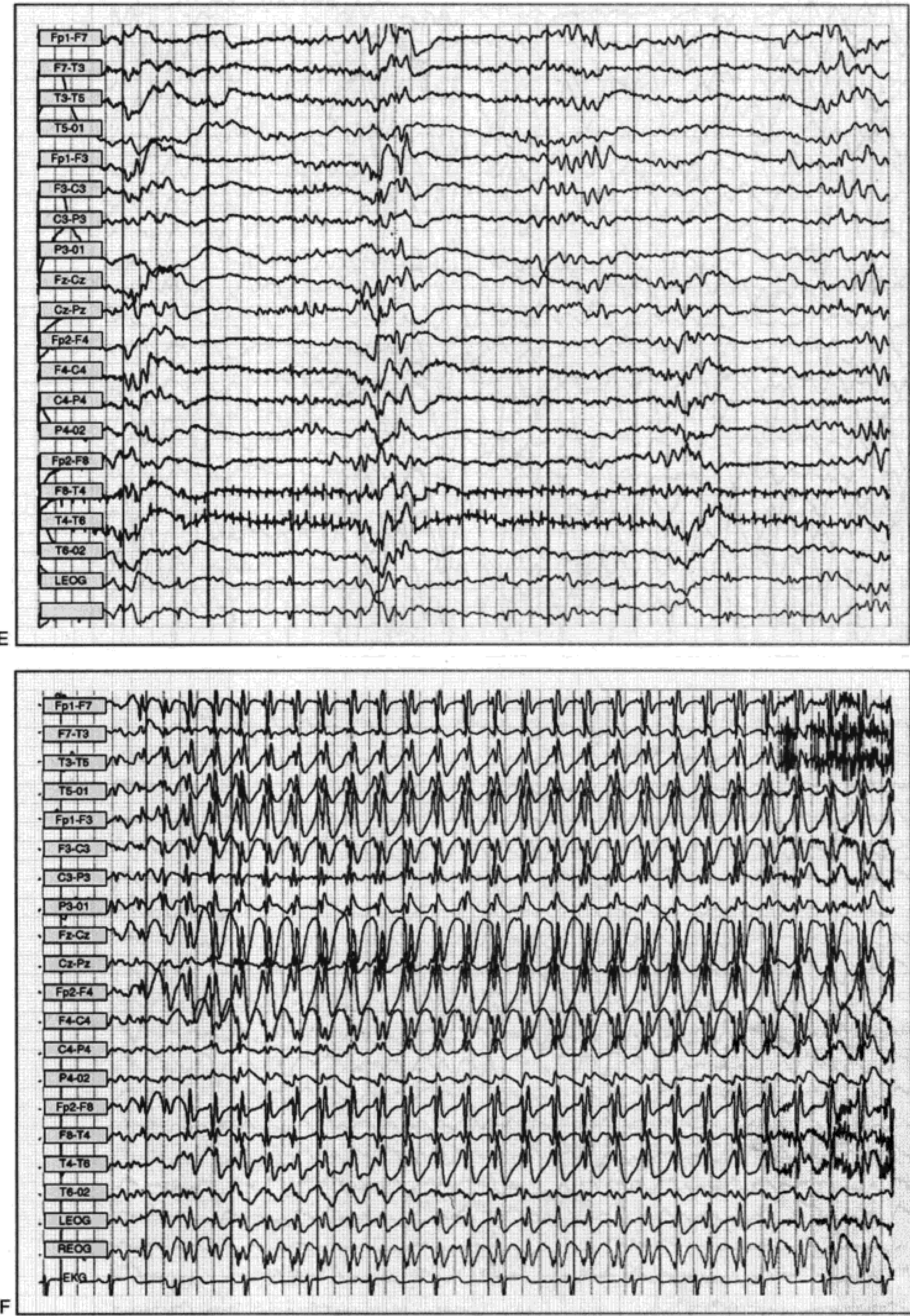


图 423-2(续) E,爆发抑制,见于严重脑功能失常时。 F,3 Hz 锋波和电波,见于癫痫小发作时。1~8 和 11~18 频道分别为左、右双极电极。9、10 频道为中线双极电极,19 和 20 频道分别为左、右眼电图(眼动)。横向每大格时间为 1 秒。

正常清醒EEG,闭眼时枕导节律为α频率,额导为β频率。正常睡眠时EEG频率普遍变慢,睡眠各期振幅都增加,4期睡眠时大振幅δ节律已超过50%。

EEG改变有两种类型,即本底节律改变和阵发性改变。表423-4和图423-2是一些较常见EEG改变。

EEG主要用于癫痫类病变的诊断和分类。但须注意:EEG在诊断癫痫发作上,既非高度敏感性,也不是完全特异性的。由于癫痫发作是阵发性的,因此如果是在非发作期检查,EEG正常的情况并不少见,或仅为轻微改变。实际上,只有约50%癫痫发作病人,初次EEG上出现癫痫型电活动。在激发措施下复查,如剥夺睡眠、通气过度、光刺激等,可使EEG阳性率增至90%。另一方面,也有约1%成人和3.5%儿童,神经系统正常,从未有过癫痫发作,EEG上却出现癫痫型电活动。

EEG对某些神经系统病变包括病毒性脑炎、朊病毒(prion)病和某些类型的昏迷,可能提供一些诊断线索。在以上这些情况时,EEG可能出现提示特异神经诊断的特异性波型改变。如单纯疱疹性脑炎时,颞叶常有周期性单侧癫痫性放电(PLED)。三相慢波则是肝性脑病的标志。Creutzfeldt-Jakob病的特征是双侧同步性反复出现的锐波。脑电图还有助于昏迷病人的检查;心脏失去稳定性,呼吸停止不能测试时,可用来证实脑死亡;还有用于多导睡眠描记(polysomnography)时的睡眠分期。

过去EEG还常用于卒中、脑肿瘤和脓肿之类病变的定位,但自神经影像技术推出以来,EEG几乎已不再用于这类检查。

神经传导检查

神经传导检查(nerve conduction study;NCS)记录和测定电刺激下复合神经和动作电位反应。

运动性NCS时,体表电极(主电极,active electrode)置于待检神经进驻的肌腹远端,参照电极(reference electrode)置于关节远端。然后在主电极近端预定距离处对该神经施加超极限刺激(supramaximal stimulus),记录由此产生的复合神经动作电位(CMAP)。末梢潜伏期(terminal latency)、振幅和诱发电位持续时间皆可直接测得,由两个不同点刺激的诱发电位潜伏期,即可计算到传导速度:两点间距离(传导距离)除以相应潜伏期之差(传导时间),即为计算得出的速度(传导速度=距离/时间)。

表423-5

神经传导检查异常

神经传导检查异常	临床相关性
CMAP振幅减低	轴突神经病
末梢潜伏期延长	失髓鞘性神经病 远端压迫性神经病
传导阻滞	严重局灶性压迫性神经病 严重失髓鞘性神经病
传导速度减慢	失髓鞘性神经病

CMAP=复合肌动作电位。

做感觉性NCS时,主电极置于待检神经进驻的皮区,对神经施加电刺激后,即按运动性NCS时的类似方法,记录感觉神经动作电位(SNAP)。

NCS异常包括振幅减低、末梢潜伏期延长、传导阻滞、传导速度减慢等,有关临床意义见表423-5。

NCS有助于神经病诊断的落实,定量评估病情轻重,反映病变的分布(即位于远端、近端还是弥漫性)。此外,NCS还能反映受累性质(运动还是感觉),提示内在病理改变性质(轴突还是失髓鞘性)。NCS对腕管综合征、尺神经麻痹、腓神经麻痹和跗管综合征(tarsal tunnel syndrome)等压迫性单神经病的诊断亦有助益。

F波和H反射

F波和H反射是观察神经近端部分传导特征的方法。F波是肌肉在神经经受**超极限电刺激**下,间歇性诱导的后期CMAP,系α-运动神经元逆行激活(backfiring)所致。几乎所有运动神经远端都能引发F波。H反射是肌肉在神经经受**亚极限刺激**时经常诱发的后期CMAP,系Ⅰa传入纤维兴奋所致(一种脊髓反射)。H反射只有在腘窝刺激胫神经时,才能由腓肠肌产生。

F波有助于Guillaine-Barré综合征的诊断,此病早期髓鞘脱失限于神经近端部分。急性S1神经根病时,H反射常缺失。

重复刺激试验

重复刺激试验(repetitive stimulated study;RSS)是在神经肌肉连接处测定电传导性质的方法。此时体表电极置于肌腹,而以一定频率的超极限刺激,刺激进入该肌的神经。由此记录到的一系列电位,其振幅大致与被激起的肌纤维数平行。

RSS 有助于神经肌肉连接处病变的诊断,如重症肌无力和肌无力综合征(Lambert-Eaton 综合征)等。重症肌无力时,临床受累肌肉在反复刺激下,诱发电位的振幅进行性减低,而临床未受累肌肉则无此改变。肌无力综合征时,在快速反复刺激下,诱发电位**振幅是增高的**。

肌电图

肌电图(electomyography;EMG)是记录和分析肌肉的刺入、自发和随意性电活动,可对包括前角细胞末梢神经和肌肉的运动单位(motor unit)进行电生理检查。

从事 EMG 时,是把针电极(needle electrode)刺入待检肌肉,而由视(示波屏)、听(扬声器)观察复合运动动作电位。一般是在休息和随意收缩时进行检查。

检查 EMG 时,肌肉电活动一般包括以下 4 方面:(1)**刺入电活动**(针刺后 1 秒钟内发生的电活动);(2)**自发性电活动**(休息时电活动);(3)**随意性电活动**(肌收缩时电活动);(4)**募集型**(recruitment pattern)(最大收缩时电活动的改变)。以上 4 种改变时 EMG 异常的临床意义见表 423-6。

表 423-6

肌电图改变

肌电图改变	临床意义
刺入电活动	
延长	急性神经缺失 活动性(常为炎症性)肌病
自发性电活动	
纤颤和正波	急性神经缺失 活动性(常为炎症性)肌病
肌纤维自发收缩	慢性神经病 运动神经元病(罕见情况下肌纤维自发收缩亦可为正常)
肌强直性放电	肌强直性病变 酸性麦芽糖酶缺乏
随意性电活动	
神经病性电位:振幅大、历时长的多相电位	慢性神经病和前角细胞病
肌病电位:振幅小、历时短的多相电位	慢性肌病 神经肌肉连接处病变
募集型	
减低	慢性神经病
快速	慢性肌病

表 423-7

BAER 波的发生

波型	部位
Ⅰ	听神经
Ⅱ	蜗神经核
Ⅲ	嘴侧橄榄核
Ⅳ	外侧丘系
Ⅴ	下丘

EMG 用于软弱病人的检查甚有帮助,因为它能协助确定软弱是由前角细胞病、神经根病、末梢神经病还是肌肉本身病变(肌病)所致。EMG 能鉴别急性和慢性神经缺失(denervation),从而提示引起该神经病变的损害所历时间过程。还可从哪些肌肉 EMG 失常,确定该病是神经根、臂丛或腰骶丛、单支末梢神经还是多支末梢神经损害所致。

EMG 还能鉴别急性(炎症性)和慢性肌病。活动性肌病如皮肌炎、多肌炎、包涵体肌炎以及某些类型的肌营养不良(如 Duchenne 肌营养不良)。慢性肌病包括其他肌营养不良、先天性肌病和某些代谢性肌病。肌强直性营养不良和先天性肌强直有典型强直性放电。

神经切断后,可能要等数周后,EMG 上才会出现急性神经缺失的改变。因此对神经损伤后急性期 EMG 所见,评估时须加审慎,可能以后须再复查。

诱发电位

诱发电位(evoked potentials)是以计算机平均技术测定中枢神经系统感觉通路的传导速度。常规检查的诱发电位有 3 型,即视觉、脑干听觉和躯体感觉。

模式翻转视诱发反应

模式翻转视诱发反应(pattern reversal visual evoked response;PVER)测定中枢视觉通路特别是视神经的传导速度。做此检查时,EEG 电极置于头皮枕区,一眼覆盖,请患者注视黑白棋盘屏中心,棋格颜色每秒钟交替变换约 2 次,此过程即"模式翻转"。记录约经 100 次这样的翻转引起的头皮电位,电脑做信号平均(signal-average)。删除随机性 EEG 活动,并对诱发电位做差分扩大。每只眼都记录单一波形(P 100),测定其波幅及潜伏期。P 100 波的正常潜

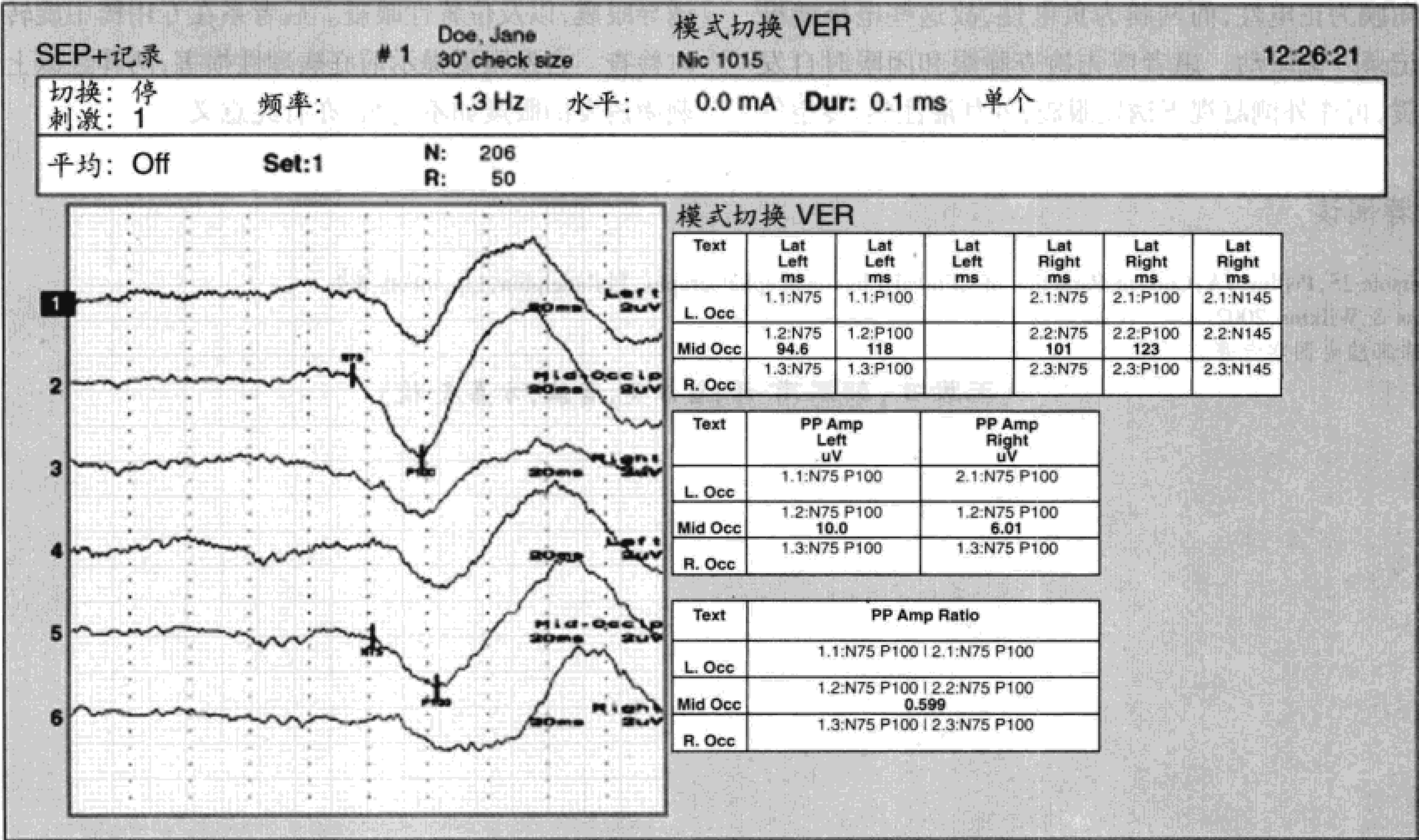


图 423-3 多发性硬化病人模式翻转视诱发反应(PVER)的改变,图示刺激左眼时 P 100 波潜伏期延长,提示左视神经传导缺陷。上 3 导联为右眼刺激记录,下 3 导联为左眼刺激记录。每横区为 20 msec。SEP = 体感诱发电位。

伏期约为 100 msec,一眼 P 100 潜伏期延长表明视神经传导速度减慢,提示髓鞘脱失。临床疑为多发性硬化,须证实 CNS 中尚有另一失髓鞘性损害,而临床表现未必明显,对此 PVER 即甚有助益(图 423-3)。

脑干听觉诱发电位

脑干听觉诱发电反应(brain stem auditory evoked response;BAER)是测定脑干中枢性听觉通路的传导速度。EEG 电极置于头皮后方,两耳分别给予一系列 5 Hz 频率的短音(clicks)3 分钟。记录由此诱发的头皮电位,电脑信号平均,删去随机性电活动,并对诱发电位做差分扩大。每耳记录 5 个电波,相当于中枢听觉通路上的不同点(表 423-7)。比较两耳波潜伏期,如有延迟,即提示中枢性脑干听觉通路上该点的损害。BAER 有助于诊断听神经鞘瘤(acoustic schwannoma)及小脑桥脑角处其他肿瘤。

体感诱发电反应

体感诱发电反应(somatosensory evoked response;SER)测定脊髓后柱、脑干、丘脑和顶叶一级体感区的中枢性体感通路。从事 SER 检查时,记录电极置于 Erb 点(刺激内侧神经)、腘窝和腰椎(刺激腓或胫神经)以及头皮后和外侧区。上肢 SER 为向正中神经给予频率 5 Hz 的系列电击,下肢 SER 则为腓或胫神经,共 3 分钟。记录电击引发的头皮电位,经电脑信号平均,删去随机电活动,并对诱发电位做差分放大。通过神经刺激记录的一系列电波,相当于脊髓、脑干和大脑皮质中体感通路上的不同位点。比较左右肢体波潜伏期,如有缩短,即提示体感通路上该点损害。

像 PVER 一样,如临床疑为多发性硬化,须在 CNS 查证另一失髓鞘性损害,而临床表现未必明显时,SER 亦有助于诊断。脊髓手术时,SER 可在术中用于脊髓功能的监测。

眼震电图

眼震电图(electronystagmography;ENG)能准确记录某些激发措施后的眼动和眼震情况。检查时,电极板置于鼻梁及两侧外眦的外侧,而与示波器相连。由

于角膜为正电性,而网膜为负电性,故这些电极能准确记录外侧眼动。患者应先检查睁眼和闭眼时自发眼震,再作外侧凝视下诱发眼震,外耳灌注热、冷空气诱导眼震,以及位置性眼震。后者系在专用椅中旋转时检查。自发眼震提示前庭病理性损害,两耳经以上刺激诱发的眼震如不平衡,亦有此意义。

推荐阅读

Ebersole JS, Pedley TA: Current Paractice of Clinical Electroencephalography. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
临床脑电图学专著。

(王贤才,郭景甫 译;曾汉英,曹诚,方嘉庆 校)



第 424 章

放射性影像技术

Robert I. Grossman

过去 25 年来,医学影像学检查的发展,已在神经疾病的诊断中很快居于关键地位。利用计算机断层摄影(CT)和磁共振成像(MRI)技术,促使病人就医的症候发生原因,大多都能以非介入性方法确定。但常规血管造影术仍常用于血管性神经病变的检查。脊髓造影(myelography)虽已应用较少,但在某些 MRI 禁忌的特定情况下,仍须援用。超声、磁共振光谱检查(MRS)、正电子发射断层摄影(PET)和单光子发射计算机断层摄影(SPECT)等,在神经系统疾病的诊断中,也各有特定用途。明智地应用这些影像技术,就须对这些检查技术的敏感性、特异性和局限性有所了解(表 424-1)。一般来说,最好的检查项目也就是价效比最高的检查方法(表 424-2)。

造影剂和血脑屏障

血脑屏障(blood-brain barrier;BBB)的概念,可以追溯到 19 世纪,当时细菌学家 Paul Ehrlich 发现静脉注射染料,能使动物的所有脏器着色,只有脑是例外的。BBB 的任何改变,包括炎症、感染和肿瘤等,都能使对比增强。决定增强度的因素有血管内造影剂浓度、注射和成像间隔时间、造影剂向脑区的发送、损害区通透性(permeability)以及聚集空间的容积等。

因 BBB 改变而能跨越的造影剂及放射性核素示踪剂,可用作中枢神经系统损害检查的标志物。至于患者是否需作对比增强影像检查,须视鉴别诊断情况而定(表 424-3)。如实质内出血无需造影,但要确定出血是否为转移性损害所致,一般还是需作强化检查的。

有关静脉注射造影剂的其他问题,主要与所用影像技术有关。如 CT 的问题是选用低渗透压还是高渗透压对比剂,前者一般是非离子性,费用较高但较安全,后者则为离子性,费用较低但安全性较差。有资料提示:应用低渗透压对比剂,发生严重对比反应(低血压性休克、肺水肿、呼吸暂停、心搏暂停、惊厥等)的人数明显减少(由 10 万人中 157 例减至 127 例),但从死亡风险来说,似未降低(10 万:0.9)。因此应该说高渗透压和低渗透压对比剂都是极为安全的。还有一点要注意,即含碘对比剂无论离子还是非离子性,都潜含肾毒性,特别是对那些能诱发肾损伤的疾病和临床情况,如多发性骨髓瘤,严重糖尿病,脱水,近期用过氨基糖苷类药物,尿闭,肝肾综合征,血清肌酐 >3 mg/dL,服用降糖片(二甲双胍)(glucophage)等。非离子对比剂的具体适应证为曾因应用离子性对比剂发生不良反应:哮喘、心脏问题如充血性心力衰竭和肺动脉高压、全身高度虚弱等。

MRI 对比剂反应发生率低得多。中枢神经系统须做对比增强检查时,如无禁忌证,一般首选 MRI。因为它一般只需应用较小剂量(10 ~20 mL 之间),不致因造影而发生肾病。钆剂(godolinium agents)发生严重过敏性造影反应的概率据报道在 0.0003% ~ 0.01% 间。

影像技术

磁共振成像

超声平面成像

超声平面成像(EPI)是现有最快捷的影像检查技术,50 毫秒内即可获得整个影像,它能针对心肺功能摄取活动"冻结"的"快照"("snapshots"),还能用于扩散和灌注检查,以及工作诱导的脑功能性影像。EPI 成像快捷,对不合作病人和儿童亦甚有利。但 EPI 影像质量尚不如自旋回波(spin-echo)及 FSE 成像。

表 424-1

影像技术的优缺点

影像技术	优点	缺点
磁共振成像（MRI）	非介入性 无辐射 多层面 极为敏感 软组织分辨力 造影剂安全	检查蛛网膜下腔出血敏感度不如 CT(即使是 FLAIR 成像) 检查钙化不如 CT 敏感 检查骨皮质（如皮质骨折）的敏感性较差 装有起搏器、MRI 不宜的血管夹，痛觉刺激器埋藏，眼内有金属埋藏或异物以及高度幽闭恐怖者不能作 MRI 需病人合作 检查时间比 CT 长
磁共振血管造影（MRA）	非介入性 对颅内、外血管病皆为极好筛检工具 可立即重复 安全 可不用造影剂 检查长段包括颈部大血管起始部可用造影剂 诊断极高度狭窄和极慢血流比非增强 MRI 好 可以旋转影像引导手术进入	需病人合作 需有检查技术 颅外串联性损害可能疏漏 对血管狭窄度的估计可能偏高（非对比 MRA） 如无造影剂，远端血管显像欠佳 小损害（如 <3 mm）的动脉瘤可能疏漏
质子磁振光谱（MRS）	癫痫发作灶区定位 有助于痴呆症如 Alzheimer 病等的诊断和分类 可用于脑瘤与其他质块性损害的鉴别 可用于放射性坏死与肿瘤复发的鉴别	检查的特异性尚待确定 尚非普遍可作的检查 分辨度低 费时
超声	快捷 易用；可在床边进行 术中超声可为脑和脊髓损害定位	不能检查椎动脉 敏感性和特异性不如 MRA 颈上和颅底血管未能窥悉 高度狭窄可能误诊为闭塞
经颅多普勒（TCD）	快捷 易行 能定量评估血管流速 能检查脑血管痉挛；有时还能发现血管闭塞	不能提供血管影像
计算机断层（CT）	快捷 很易发现脑实质内或蛛网膜下腔出血及钙化 易用于病人监护 检查骨及骨损害效果极佳，包括椎管狭窄 限于硬结不能作 MR 时也可用于手术后检查	对脑实质损害的敏感性不如 MRA 有可能对造影剂发生明显反应 放射接触
常规血管造影	对动脉瘤、血管畸形及血管炎等血管病为最佳影像检查技术	介入性 发生卒中（约 0.5% ~1.0%）及其他并发症（总共约 5%）风险虽小但亦不容忽视 需有相当经验 可能很费时
常规脊髓造影	对神经根及骨赘性小损害显示甚佳 准确反映骨性狭窄 可用于对 MR 禁忌的病人 能发现脑脊液受阻	介入性操作，腰穿和注射造影剂有发生并发症的轻微风险 髓内损害显示不佳
CT 脊髓造影	揭示神经根和变性损害所致神经根受压极佳	介入性操作，腰穿和注射造影剂有发生并发症的轻微风险
正电子发射断层（PET）	对弥漫性脑病甚为敏感 能鉴别放射性坏死与肿瘤 有助于 Alzheimer 病的诊断 帮助制定癫痫手术计划 能检查基底神经节病变如 Parkinson 病和多系统萎缩	须有回旋加速器产生短半衰期同位素 分辨度低于 MRI 或 CT 比 MRI 或 CT 的运用更不普遍
单光子发射断层（SPECT）	可用于癫痫和 Alzheimer 病的检查 对弥漫性脑病敏感 比 PET 操作较易	分辨度低于 PET，MR 或 CT

表 424-2

神经系统疾病的影像检查方法

神经系统病变	影像检查方法	说明
非定位症状	MRI 必要时加造影	如医生认为须作影像检查，MRI 是敏感性最高的起步检查
疑为蛛网膜下腔出血	CT(造影与否酌定)	检查蛛网膜下腔出血的最佳影像技术
	MR + FLAZR MR 加水成像	MRI 技术
疑为颅内动脉瘤(可能性甚高，如急性第Ⅲ脑神经麻痹)	常规血管造影	可以确诊
动脉瘤或诱发病(如多囊肾)家族史	MRA	非介入性，检查动脉瘤极佳
疑为卒中	CT	CT 检查快捷，能确定有无脑实质出血及缺血性梗死
	扩散－加权 MRI	快捷，诊断急性卒中极为敏感
	灌注 MRI	检查血流和容积极为敏感，初期扩散阴性时已可发现异常，结合扩散，可以鉴别可逆和不可逆性组织损害
疑为肿瘤	MRI 必要时加造影	最敏感的影像检查
疑为多发性硬化	MRI 必要时加造影	最敏感的影像检查
疑为感染或炎症	MRI 必要时加造影	最敏感的影像检查
痴呆检查	MRI 不加造影(造影偶亦有助)	检查首先应作 MRI，以确定是否有可致痴呆综合征的额叶脑膜瘤之类损害。脑压正常的脑积水和多梗死性痴呆亦易发现。PET 及 SPECT 扫描亦可有助，PET 诊断认知障碍轻微病人中的 Alzheimer 病尤为敏感
惊厥或癫痫发作	MRI 必要时加造影	检查首先应作 MRI 以发现有无可致发作的损害。另如 SPECT、PET、MRS 和脑磁描记(MEG)等亦可有助
头部外伤	CT；MRI 亦可用于随访	CT 检查头部外伤最为快捷。MRI 检查弥漫性轴突损伤敏感和特异性更高
脊髓内损害	MRI 必要时加造影	检查脊髓病的最敏感影像技术
硬膜外脊髓病变	MRI 必要时加造影及 CT 脊髓造影	非肿瘤性病变，MRI 无需造影即可。CT 脊髓造影尤适于颈椎变性类损害

液体衰减反转恢复成像

液体衰减反转恢复(FLAIR)成像(fluid-attenuated inversion recovery imaging)是以脉冲序列产生高度 T2 加权影像，脑脊液(CSF)被消除而发黑。因此 FLAIR 影像能使位于脑(发亮)和脑脊液(发黑)界面间的损害更为突显。在常规自旋回波(spin echo)和 FSE 影像中，皮质(皮质下)或脑室旁损害，由于高强度皮质和高强度 CSF 间无对比介质，故一般皆难窥悉，而 FLAIR 成像时，则可凭借并列的 CSF 暗影而充分显露。FLAIR 是检查蛛网膜下腔出血及其他可使 CSF 蛋白含量增加的病变(如感染，炎症，癌性脑膜炎等)的最佳 MR 脉冲序列；在 FLAIR 影像上，CSF 可由暗转亮。

梯度－回波成像

梯度－回波扫描(gradient-echo scanning)时，初期翻角磁化后继以复相梯度脉冲，梯度回波扫描更易发现磁场的非同质性。对血产物、铁、钙和锰的沉积，也更易发现。外伤时检查出血，这些扫描应视为常规项目之列，疑为钙化性损害时亦可应用。

扩散加权成像

分子扩散是热骚动(thermal agitation)所致随机性分子移动(Brown 运动)。成像体素(imaging voxel)上的分子随机位移(即扩散)造成回波衰减。这种现

表 424-3

脑脊髓病时增强和不增强影像检查(CT 或 MRI)的指征

不增强影像	增强
出血性病变	感染
缺血性病变	炎症
先天性反常	肿瘤：原发或转移
头部外伤	可能累及软脑膜、神经根的病变
神经变性类损害	惊厥或癫痫发作
脊髓变性类疾病(未手术)	脊髓本身损害或疑为蛛网膜下腔损害
脊髓外伤	硬膜外脊髓损害，来自原发瘤或转移性损害
	椎间盘复发瘢痕分离术后

象可以这样来解释，即钠钾泵分解所致细胞肿胀，使细胞外间隙减少。由于扩散的主要影响来自细胞外水分子，因此扩散受到限制，扩散系数净减。故扩散加权影像信号增加（即回波衰减较少），显示为高度亮区。反之，如表现扩散系数（ADC）图像，扩散系数减低，则将出现低强度区。故 ADC 图像对水含量增加组织中的异常改变（如陈旧性梗死），揭示最为真切，能在扩散加权影像上产生亮区（但也不是很亮），即所谓 T2 光照（"T2 shine-through"）。消除 T2 影响，可在扩散梯度的取舍中进行扫描，二者相除，即可消除 T2 影响，只剩下 ADC 影像，从而区分扩散加权影像上的 T2 光照亮度与 ADC 上的真实减低。但 ADC 图像能正确区分急性损害（强度较低）和陈旧性梗死（强度较高）。

发现脑缺血和卒中时扩散系数减低，对扩散加权 MRI 的推动极大，它能在起病若干分钟内发现脑缺血，而常规 MRI 则要到脑梗死发生数小时后才能出现异常。根据扩散特征，还能鉴别急性和慢性梗死；检查出血也很敏感。

灌注成像

灌注成像（perfusion imaging）与扩散成像不同，目的是在毛细血管水平揭示微观流量。常规放射技术包括导管血管造影、正电子发射体层摄影（PET）和单光子发射计算机体层摄影（SPECT）等，皆可用于组织灌注的测定，但 MRI 灌注成像的空间分辨度（spatiul resolution）更高，而介入性甚低。检查技术包括应用外源性对比剂（钆）及动脉水磁标（自旋示踪）。有迹象提示从扩散影像中减除灌注，显示的脑缺血区，是卒中后可能发生梗死的区域，即缺血性半影区（ischemic penumbra）。如灌注和扩散改变差异较大，则由溶栓剂急性治疗可能收到的疗效也较大。反之，如无灌注差异或与扩散性损害相等，已经发生梗死，溶栓疗法即难收效。

血氧水平效应和功能性影像

血管中去氧血红蛋白为顺磁性（paramagnetic），因此细胞内、外区间磁化梯度（susceptibility-induced gradients）能在梯度回波序列中造成自旋脱相和信号脱失。工作激活影响下，由于血流增加，氧血红蛋白取代去氧血红蛋白，故可因梯度减小而使信号强度稍有增加。因此，扣除一套数据集组（即刺激前后数据集组之差）的差示影像（difference image），就能使组织氧合程度的改变暴露出来。由于效应大小与磁场强度相关，测试表明场强 3T 以上时收效即甚明显。这就是功能性 MRI（fMRI）运作的基础，现已用于神经系统疾病和正常脑功能检查时的定位检查，如大脑运动与语言区的鉴定。

MRI 的指征和缺陷

MRI 现在是中枢神经系统最常用的影像检查技术，因为它能产生层面高分辨度影像，对病理改变的敏感性很高。临床医师可能提出的有关脑和脊髓方面的问题，除少数例外，一般都能由此得到答案。不宜以 MRI 为首选检查方式的例外情况是：

1. 除外蛛网膜下腔出血。非对比 CT 是揭示蛛网膜下腔出血的最快捷、最敏感和特异性最高的影像检查，但 FLAIR MRI 检查似亦极为敏感。症状、体征符合此症的病人，CT 发现蛛网膜下腔有血液存在，一般即无需再作腰椎穿刺。CT 检查阳性后，下一步检查是血管造影，探索出血病因。确诊蛛网膜下腔出血的病人中，约 2% ~5% CT 检查阴性，最常见的原因是蛛网膜下腔出血为脊髓的血管性损害所致；或 CT 检查过早，出血量还很少；或影像检查前，出血已迅速消失。如临床高度怀疑蛛网膜下腔出血而 CT 阴性，下一步应作腰穿。腰穿迟延（12 小时），可能出现血液色素黄染（红细胞溶解产物），从而认定真性蛛网膜下腔出血，而非血性腰穿。
2. 检查钙化。CT 检查钙化的特异性和敏感性高于 MRI，这对某些损害的鉴别可能甚为重要，如颅咽管瘤、成视网膜细胞瘤（视网膜神经胶质瘤）、软骨肉瘤、Sturge-Weber 综合征、弓形虫病、结节性硬化等，都是有强烈钙化倾向的病变。因此如发现钙质甚关紧要，应作无对比 CT。
3. 检查骨皮质病变，CT 比 MRI 好。MRI 虽很易发现骨髓中脂肪，但对骨皮质则信号缺失。因此隐晦的皮质骨折甚易疏漏。颅骨外伤后骨折碎片移位及异物贯穿颅骨，MRI 可能很难发现。故急性颅面外伤时，检查颅面骨折 CT 更为适合。
4. 还有些临床情况，CT 亦为首选影像技术，如急性头面外伤、鼻窦炎、颞骨问题（炎症及先天性损害）、开颅术后的立即检查等。
5. 不能从事 MRI 检查的情况。很多情况 MRI 为相

对或绝对禁忌,如装有起搏器、非 MRI 相适性血管夹、眼内有金属植入物或异物等。躁动和不合作病人做 MRI 须予镇静,而患者对这些镇静剂又须禁忌时。

磁共振血管造影

磁共振血管造影(magnetic resonance angiography;MRA)是一项很有吸引力的检查技术,正在迅速取代常规血管造影。产生 MRA 有两种不同技术,即飞行时间(TOF)和相差(PC)血管造影。收集到成像数据后,有很多显示技术可资处置,最常用的最强投照(MIP),可以显示射线的最亮像素,并以任何视角进行投照。MIP 对本底强度(background intensity)低水平变异不敏感。

TOF

TOF 的原理是:未与 RF 脉冲直接接触的质子(未饱和自旋)进入图像形状容积变换器(imaging volume)的质子,比部分饱和和静态组织信号强,后者已因 RF 脉冲而丧失信号,这就是 T1 效应,亦称"流量相关性增强"(flow-related enhancement)。获得的图像可以是个别层面(2D)的,也可是立体(3D)的。2D TOF 技术对慢或中流速极为敏感(因为流量相关性增强最大),而 3D 技术在液量快速时优于 2D MRA,分辨度也较高。

多数中心以二维(2D)或三维(3D)TOF MRA 检查颈动脉分叉处血流,以三维(3D)TOF 或 PC MRA 检查颅内循环,检查颈部血管,一般推荐镓增强 MRA。

PC

PC 的原理是利用极性相反的双极流量敏感性梯度于标记移动自旋体,根据每次加予梯度时的位置改变进行鉴定。运算选择血管造影敏感的血流速度,即 VENC,在神经放射学上自 30 cm/sec(动脉血流)至 15 cm/sec(静脉血流)不等。两次探测(其中一次是使双极梯度的极性倒转)经过复杂的减影处理,即可消除血流以外的一切相移(phase shifts)。本底抑制(background suppression)效果极佳,可以把血流与 T1 减短的其他因素如正铁血红蛋白及脂肪等鉴别开来。这项检查技术虽不常用,但对疑为静脉血栓形成的病例,可以此鉴别血流和血栓。TOF 成像时,含正铁血红蛋白的血栓和血流都发亮,而 PC 显像时只有血流的信号。

对比增强磁共振血管造影(cMRA)

磁共振血管造影(MRA)中的一项可能具有重要意义的新进展,是顺磁对比增强与 3D TOF 成像的联合应用。此技术通常需用极快脉冲序列,设计的软件应能为静脉注射的对比剂团计时。它比非对比检查有很多优点。利用顺磁血管增强,能消除由于平面血流(*in-plane flow*)或血流徐缓自旋饱和所致信号消失,从而为颅内和颅外血管(包括主动脉弓)提供高分辨度影像。计时至为重要,因为静脉增强会干扰对动脉解剖的揭示。此法检查,可用于除外动脉瘤及其他血管反常,检查颈动脉分叉和主动脉弓。cMRA 还能确定颅内大血管闭塞的确切位置,并与栓塞性病变作出鉴别;确定颅内血管狭窄,并与血管炎作出鉴别。cMRA 有几个优点:检查迅速,一般不到 2 分钟;能看到动脉从主动脉和主动脉上血管发出处;对高度狭窄的检查,优于二维 TOF MRA;血流徐缓时的鉴别作用优于三维 TOF MRA。

磁共振血管造影的指征和缺陷

磁共振血管造影(MRA)是检查颅外血管病变的最佳非介入性技术,包括颈动脉有血流动力学意义的损害、椎动脉和颈动脉管壁剖离(夹层形成)、颅外创伤性血管瘘、颅外血管炎(如巨细胞动脉炎)及先天性血管反常(如纤维肌性病变)等。颅内 MRA 检查动脉瘤,特别适用于发生动脉瘤概率相对为低的情况,如因头痛而疑有动脉瘤的病例(表 424-4);诊断虽甚重要,但治疗或常规血管造影皆属禁忌的病例,以及已治动脉瘤的随访等。此外、MRA 还可用于未破动脉瘤的随访,检查颅内血管炎、卒中、静脉闭塞病、先天性动静脉畸形、血管受压综合征、血管性肿瘤的血液供养等。但对颅内动脉瘤包括以第Ⅲ脑神经急性麻痹就诊的病人,仍以常规血管造影诊断为主。小动脉瘤特别是直径 <3 mm 的损害,MRA 可能失察。

颅外 MRA 的缺陷是对狭窄估计偏高,特别是以 2D TOF 法检查时。检查串联性损害亦常有困难。动脉粥样硬化性损害中的溃疡形成亦难窥悉。高度狭窄的血管如血流极慢,MRA 可能误作闭塞,而这种区别又是很重要的,因为狭窄常需手术矫治,而血管如

表 424-4

与颅内动脉瘤有关的病变*

常染色体显性遗传的多囊肾(10%病例无症状)
Ehlers-Danlos 综合征(Ⅳ型)
Marfan 综合征
神经纤维瘤病(Ⅰ型)
纤维肌性发育不良
烟雾病(多发性进行性颅内动脉闭塞症)
主动脉缩窄
Takayasu 病
胶原血管病
弹性假黄瘤
α-葡萄糖苷酶缺乏
α_1-抗胰蛋白酶缺乏
尿黑酸尿症
Anderson-Fabry 病
同型半胱氨酸尿症
家族性特发性非动脉硬化性脑钙化综合征
遗传性出血性毛细血管扩张
Noonan 综合征
结节性硬化病
Werner 综合征
3M 综合征(即长脊椎性发育不良)

* Schievink WI, Schaid DJ, Rogers HM, et al. On the inheritance of intracranial aneurysms (Review.) Stroke, 1994, 25:2028－2037.

已完全闭塞,即无需手术。MRA 检查须病人合作,因为活动会影响成像。颈动脉狭窄时,只能由颅外 MRA 来排除其他伴随的血管损害如动脉瘤、脑内动静脉反常等。此外,有短暂缺血性发作史及近期有过神经缺失征的病人,可能有未被发现的血栓性闭塞,而颅内 MRA 则因对血管远端显示不佳而难以发现。这样的病人手术时可能发生出血性并发症。MRA 影像特别是颅内远端血管的影像,评估常甚困难。血管炎及其他远端血管病时,须对所有图像进行仔细检查,最好是将影像分段,这样每条血管都能单独观察,不会与其他血管重合。

与 CT 血管造影(见下文)比较,MRA 一般无需对比剂或剂量甚小,亦无辐射;如不用对比剂,则一次检查时 MRA 可多次反复,视野也较大,小脑后下动脉起始处一般亦包括在内。

磁共振波谱学

磁共振波谱学(magnetic resonance spectroscopy; MRS)(目前主要是质子 MRS)是可能用于中枢神经系统内化学物质的检查技术。现在用于脑病检查已在增多,包括脑肿瘤、Alzheimer 病、HIV 感染、癫痫、多发性硬化等。质子 MRI 波谱至少有 3 个高峰,代表化合物肌酸(CR)、胆碱(CHO)和 N-乙酰天冬氨酸(NAA),CR 与细胞能量代谢有关,CHO 与细胞膜有关,NAA 则考虑为神经元完整性的标志。正常脑 MRS 未能检出乳酸,但在炎症和梗死时则可出现。质子波谱中可以见到其他高峰,特别是在短回波时出现的,包括肌醇、脂类甲基以及与 GABA、谷氨酸和谷氨酰胺有关的高峰。后面这些高峰如在成人 MRI 波谱中出现,可能与病理改变有关。获得 MRI 波谱主要有两种体积探测技术,即点分解波谱(PRESS)和受激回波获取式(STEAM)。代谢物波谱成像亦可以常规波谱学方法和成像技术糅合达成。近来波谱技术的发展,已能作全脑 NAA 绝对定量,NAA 只存在于神经元、轴突和树突等处。NAA 减少已报道见于很多神经病变时,如多发性硬化,卒中,HIV 脑病等。NAA 丧失还可用于颞叶癫痫的定位。胆碱水平增高,可能提示髓磷脂破坏,炎症,肿瘤等;胆碱检查还有可能发现膜代谢异常。MRS 还能提高 MRI 诊断的特异性,肿瘤和多发性硬化治疗试验时,还可用作替代标志物。

计算体层摄影(CT)

CT 是以高度准直 X 线束通过人体,受到组织的不同吸收,光子被检测成像,受检组织对光子的差别吸收形成对比。CT 吸收范围以 Hounsfield 单位(HU)计,自 +1000 ~ －1000,水为 0,脂肪为 －300 ~ －1000,脑白质和灰质为 30 ~ 50 HU,血肿为 50 ~ 80 HU,钙化为 150 HU。这些数据可因不同厂家出品而稍有差异。轴向 CT 时,扫描架(gantry)环绕病人转动一次,产生一套数据集组即层面。最新 CT 技术当检查台移过 X 线扫描野时,X 线管不断转动(螺旋 CT),从而可以迅速获得轴向数据的连续容积。在这种情况下,是以“螺距”(pitch)表示线管每次旋转时台面移动距离的毫米数,“螺距因子”(pitch factor)则为螺距除以层面厚度。这是无单位术语。由此得到的容积数据连续集组,即可迅速成像(每层面扫描时间 <1 秒),层面厚度1 mm。病人承受的放射剂量一般 <3 r。

指征和缺陷

CT 是除 MRI 外另一可以迅速用于脑的影像检查。它对实质和柔脑膜病变特别是多发性硬化之类病变时的白质损害,不是很敏感,但对蛛网膜下腔出血、钙化和骨皮质病变的检查则在 MRI 之上。CT 还可用于 MRI 须予禁忌的病人(如有金属异物、起搏器等)。

计算体层血管造影(CTA)

计算体层血管造影(computed tomographic angiography)是MRA之外另一可供选用的颅外和颅内血管影像检查技术。通常是在肘前静脉插一小管,注入碘造影剂约75 mL。在检查3 mm以上动脉瘤(即最可能发生破裂的动脉瘤)上,收效也许不亚于MRA,但CTA检查快捷(<32秒);活动敏感性小于MRI;很易见到动脉瘤(特别是大动脉瘤)中的湍流和血流徐缓;能从任何方位,提供血管解剖的多层面影像;有插管及动脉瘤夹的病人也能应用。此外,还能发现动脉瘤颈钙化、反映骨性手术界标、揭示腔内血栓,这些在安排治疗上可能都是有用的。

CTA的缺点是:静注碘造影剂不无风险;计算机原始数据处理需要时间;接触辐射;蛛网膜下腔出血时,血液高密度可能掩盖动脉瘤出血;难以显示小脑后下动脉的发出;以及与动脉瘤夹和血管壁或其他部位钙化有关的伪差等。目前CTA是用作筛检,主要是为有症状病人迅速检查动脉瘤,为无症状病人筛检脑动脉瘤风险。

常规血管造影

动脉插管造影是脑和颈部大动脉损害的切实可行的影像检查技术。多数病例都由股动脉选择性插入颈部大血管及其分支。很多情况下都是做数字减影(digital subtraction),而不是常规屏片法(film-screen methods),如此以低渗透压造影剂结合插管,可以安全获得揭示血管影像的高质量图像。股动脉插管并发症的总发生率约8.5%,其中永久性并发症(最重要的是卒中)为0.1%~0.33%,暂时性并发症发生率为2.6%,局部并发症为4.9%。血管直径减低50%~60%时,就能构成有血流动力学意义的狭窄。按照负责病人治疗的外科和内科医师意见,颅外闭塞性血管病可以只作非介入性影像检查,如MRA和超声;或在非介入性影像检查后继以插管血管造影。情况隐晦的可疑病例,一般是经导管血管造影。

常规血管造影一般用于动脉瘤、动静脉畸形和血管炎的诊断。须排除动脉瘤的病人,所有颅内血管都须注射。蛛网膜下腔出血病例,大多是颅内动脉瘤破裂所致。如既未发现动脉瘤,也未发现脑内血管畸形,就要检查颅外血管有无硬膜畸形,考虑脊髓血管造影以排除脊髓畸形,还要确定病人是否有血管炎;初查阴性病例,1~2周后须再复查。

颈动脉超声或经颅多普勒

超声扫描(ultrasound scanning)是利用声波显示结构或测定血流速度和方向。婴儿可以此对脑迅速进行全面检测,检查胚基或其他实质出血以及先天性畸形如脑积水、Dandy Walker 囊肿、胼胝体发育不全、无脑(anencephaly)、前脑无裂畸形(holoprosencephaly)等。甲胎蛋白水平增高病人还可用于子宫,检查胎儿脑积水、无脑和脊髓畸形如脊柱裂、脑脊膜膨出等。手术中利用超声,可对脑和脊髓内损害进行定位,引导脑室分流。

色码多普勒超声(color-coded Doppler ultrasound)对颅外颈动脉残余管腔的检查,比常规双重功能多普勒更为准确。多普勒检查狭窄度<70%的损害,敏感性只有54%,特异性80%。

经颅多普勒超声也是非介入性检查,可经颞下窝检查脑基底动脉。它能反映脑动脉内血流速度,提供有关血流方向、管腔通畅性、动脉硬化或痉挛所致局灶性狭窄和脑血管反应性等信息。颈动脉狭窄和大脑中动脉近端有栓塞迹象的病人,可以此确定大脑中动脉血流是否通畅。检查蛛网膜下腔出血或手术后有无脑血管痉挛,亦极有效,颅内血管成形术及输注罂粟碱(papaverine)治疗血管痉挛收效如何,亦可由此迅速作出评估。

核医学技术:正电子发射体层摄影(PET)和单光子发射计算体层摄影(SPECT)

核医学(nuclear medicine)就方法学而言,是利用各种放射性物质,而由晶体闪烁装置(γ相机,即闪烁照相机)检测其所在。正电子发射体层摄影(positron emission tomography)所用发射正电子的核素,是回旋加速器(cyclotron)产生的;单光子发射计算体层摄影(single-photon emission computed tomography)则是利用碘示踪剂、锝99m或其他示踪剂。PET和SPECT已被推荐用于多种神经性疾病的诊断,对那些解剖关系不易鉴定和全脑伴有弥漫性病变的疾病,尤为适用。这些检查技术主要是显示功能状态,其次是解剖

结构。在核医学上，目前是主张以铊显像(thallium imaging)来鉴别艾滋病时的淋巴瘤(热损害)和弓形虫病(非热损害)。蛛网膜下腔注铟(indium)，协助检查手术、外伤及先天性畸形所致脑脊液渗漏及其所在部位。还可协助正常脑压性脑积水的诊断。

PET和SPECT还被用于Alzheimer病的辅助诊断。由此反映的突出改变是颞顶区灌注不足。但检查结果差异甚大，据报道SPECT的敏感性为64%～96%，严重痴呆者，敏感性有达95%以上的报道。[^{18}F]2-氟-2-D-脱氧葡萄糖(FDG) PET研究发现：与正常健康对照组比较，Alzheimer病患者脑组织葡萄糖代谢率(CMRGLc)比正常对照组减低20%～30%；认知障碍轻微的病人，FDG PET还能预测Alzheimer病的发生。

锝99m六甲烯胺肟(99mTc-HMOAO)SPECT和FDG PET还用于其他变性痴呆的检查，如Pick病和Creutzfeldt-Jacob病等。CT和MRI检查即使病变已到晚期，多亦正常，如有异常，亦毫无特异性，但见萎缩而已。有人报告在神经元丧失之前，已能由PET或SPECT检出代谢活动失常，甚至在皮质电位改变前即可出现。

PET/SPECT还已用于单侧化颞叶癫痫。但有些报告提示质子MRI光谱法比它更为敏感。

脊髓显像

脊髓及其周腔的影像检查，一般以MRI最为适宜。脊髓内和脊髓外硬脊膜内损害应作多层面显像，包括T2和造影后脉冲序列。硬脊膜外转移性损害、外伤及骨质疏松等所致脊髓压迫，亦以同样影像技术诊断最佳。

对疑为脊髓外伤的病例，最先检查项目虽为脊柱平片和CT，但对脊髓可能已受损伤的病例，最佳检查方法仍推MRI。它能检查脊髓内在损害，骨与椎间盘碎片所致外源性压迫以及韧带损害。颈椎平片加CT多层面重建，可以检查平片不能充分揭示的解剖区间如C1～C2，C6～C7，C7～T1等处。

疑为脊髓血管性损害包括引起静脉高压的硬脊膜小畸形，首先应作MRI。但脊髓血管性损害的确切检查，仍须血管造影。

胸椎和腰椎的椎间盘变性病，亦甚易由轴向和矢面T1及T2加权MRI序列显像。只有手术后仍有症状存在(背部衰弱无力)的病人，须作造影，以从复发或残余椎间盘上分离瘢痕，前者一般增强，而后者一般增强不明显。检查颈椎变性病，一般以MRI最为有效，但却不是最敏感的诊断方法。CT脊髓造影显示的脊椎变性损害最为真切，如能发现小骨赘对神经根的压迫。多层面MRI检查侵害末梢神经(包括臂丛)的损害，收效亦极佳。

平片

颅骨平片很少必要，不应作为主要影像检查项目。因为它很少能提供明确、实用的诊断信息。如需检查鼻窦，首选冠面CT。脊柱平片的诊断价值，亦逊于MRI和CT，但尚能检查骨折和脱位，从这点来说，对急性脊髓损伤的检查评估，还是有帮助的。被动屈伸平片，对颈椎外伤后稳定性虽有一定助益，但MRI能准确揭示韧带损伤。

干预性神经放射学

具体讨论本领域技术，不属本章范畴，但是需要指出：很多神经系统血管性疾病，都能以血管内手术进行治疗。通过这些技术，可以暂时阻断血管，以确定病人能否耐受切除已被肿瘤围困的血管。这对头颈部肿瘤尤为重要。早期所作重要血管内干预，是以可分离气囊阻断颈动脉-海绵窦瘘，一般是保留主血管，填塞瘘道。神经放射干预技术(interventional neuroradiologic techniques)还可用于颅内动脉瘤的填塞，即由血管内插管，以钢丝(蟠丝)小球充填。脑和脊髓内很多血管畸形，都能以堵塞物或可分离气囊，经血管内途径进行封堵。血管瘤(如脑膜瘤)术前先作栓塞处理，以减少手术中出血。蛛网膜下腔出血后颅内血管痉挛，如对痉挛动脉做气囊扩张或局部输注罂粟碱，亦可使之缓解。颅内和(或)外动脉狭窄，可以球囊导管扩张，再将血管支架送入该处，以防再度狭窄。血管支架亦可用于管壁剖离和假动脉瘤的治疗。血管内膜治疗技术正在迅速发展。成为传统手术疗法的另一选项。

推荐阅读

Atlas SW: Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine, 3nd ed, Philadelphia, Lippincott-Raven, 2002.
专著:《脑和脊髓磁共振成像》。
Grossman RI, Yousem DM: Neuroradiology, The Requisites, 2nd ed. St. Louis, Mosby-Year Book, 2003.
专著:《神经放射学》。

(**王贤才,郭聚甫** 译;曾汉英,陈义明,方嘉庆 校)



第 425 章

神经遗传学

Charles Thornton
Robert Griggs

分子医学(molecular medicine)的进步,正在迅速改变神经系统疾病分类及其发生机制的解释(表425-1)。在这方面,神经系统疾病虽说并无独特之处,但它对神经系统的影响,无疑比其他任何系统都大,也许是由于神经系统有很多不同基因被表达,以及推动神经系统发育的遗传机制的复杂性。

神经对某些突变引起的有害影响特别易感。遗传性神经系统疾病的研究,已发现过去在其他任何物种中都未见到的一些突变形式,即三联、四联、五联重复的扩展。这些突变都是很不稳定的。在人类基因组中,这些重复扩增(expanded repeat)的突变率比基底频率要高出百倍。由此产生的结果之一就是:即使在一个家族里,临床症候也有很大不同,有时在连续世代中表现出更为严重的病变。这种差异,是由于世代遗传中扩展重复的增大或收缩造成的。重复扩增在个体内的生长,则能影响疾病的自然病史,如肌强直性营养不良(myotonic dystrophy)时,体细胞中重复扩增的明显不稳定性。这些突变型基因虽然在很多脏器中都有表达,但由此产生的表型(phenotypes)则常只限于神经系统。

顺应神经遗传学(neurogenetics)的发展,神经系统诊断和发病机制的传统观念也在扩展和更新。引起人类神经系统疾病的遗传损害,很多在小鼠、果蝇和其他物种中,都已通过遗传工程(genetic engineering)技术再现。现在很多神经系统疾病都已有了动物模型,像Huntington 病,过去还只在人类中见到过。通过这些动物模型,在发病机制的认识上已有了很大提高,在开发新疗法的进程中,可能也会起到重大作用。

同一基因的不同突变,就能引起不同疾病。像家族性偏瘫性偏头痛(familial hemiplegic migraine),发作性共济失调(episodic ataxia),进行性脊髓小脑性共济失调(progressive spinocerebellar ataxia)等,可能都是 *CACNL1A4* 基因突变引起的,该基因是为神经元钙通道编码的。有些人的表型兼具三病的所有成分。

原来认为是单一临床和病理改变的疾病,现在发现是由两个或更多基因的各自独立突变造成的,像家族性 Alzheimer 病就是有关基因中任何 3 个基因突变造成的(表 425-1)。它们编码的蛋白似与淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein)的水解过程有关,不同基因引起的症候,则非常规临床和病理检查所能区分的。其他类似遗传异质性(genetic heterogeneity)引起的几乎同一表型的病变还有遗传性 Parkinson 病,肌萎缩性侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis),以及某些类型的脊髓小脑萎缩等。

遗传对从人格(personality)、素质(predisposition)到神经变性(neurodegeneration)等不同特征的影响,已从双生研究中得到证明。人类基因组中已知遗传变异即遗传多态性(polymorphism)目录正在迅速扩充,影响行为和疾病易感性的多态性的鉴定已经开始。这里只举两例:一是多巴胺受体编码基因多态性与新奇寻觅行为(novelty seeking behavior)和注意力缺失或多动症(attention deficit/hypractivity disorder)有关;而载脂蛋白 E(apolipoprotein E)编码基因多态性则与 Alzheimer 病相关。这些疾病相关性多态性因果关系的证明,比致病性突变的证明更难。但是如果一种多态性与某一疾病或行为特征相关性在很多不同群体中得到证实,还有证据表明它能影响生化功能,则该多态性具有生物学意义的可能性就很大。

由于发现大部分神经病都是遗传因素引起或诱导的,因此家史成为病史中一项重要而又带感情色彩和令人痛苦的内容。Alzheimer 病、癫痫、Tourette 综合征和其他常见病对病人及其子女虽有很大风险,但在家族史中却常被故意否认。因此家族史缺如,很难成为否定患者可能存在某一遗传病的有力依据。在

表 425-1

部分重要神经系统疾病的遗传基础

症候或部位	疾病	位点	基因	遗传方式	意义或机制	染色体
痴呆	家族性 Alzheimer 病	AD1	淀粉性物前体蛋白	AD	蛋白水解产生的神经毒性淀粉样物 B	21
		AD2	载脂蛋白 E4 等位基因	—	散发性 Alzheimer 病风险增高	19
		AD3	早老蛋白-1	AD	β-淀粉样物生成增多	14
		AD4	早老蛋白-2	AD	与早老蛋白-1 极为相似	1
	额颞性痴呆并有 Parkinson 征		微管相关性蛋白 τ	AD	蛋白 τ 丝状包涵体	17
	Creutzfeldt-Jacob 病(朊病毒病)		朊病毒蛋白	AD	构象改变,蛋白聚集	20
运动障碍	家族性 Parkinson 病	*PARK1*	α-突触蛋白	AD	Lewy 小体主要成分	4
		PARK2	Parkin 蛋白	AR	泛素蛋白酶体系统功能失常	6
		PARK5	泛素(遍在蛋白)羧端水解酶 L1	AD	泛素蛋白酶体系统功能失常	4
	Huntington 病		Huntington 蛋白	AD	CAG 重复扩增,蛋白聚集	4
	脊髓小脑性共济失调	*SCA1*	共济失调蛋白 1	AD	CAG 重复扩增,蛋白聚集	6
		SCA2	共济失调蛋白 2	AD	CAG 重复扩增,蛋白聚集	12
		SCA3	共济失调蛋白 3	AD	CAG 重复扩增,蛋白聚集	14
	Friedreich 共济失调		Fr 共济失调蛋白	AR	线粒体代谢失调	9
癫痫	幼年性肌强直性癫痫		$GABA_A$ 受体,α_1-多肽	AD	GABA 受体功能失常	5
	进行性肌强直性癫痫		半胱氨酸蛋白酶抑制物 B	AR	蛋白酶抑制活力减低	21
脊髓病	遗传性痉挛性截瘫	*SPG4*	痉挛蛋白	AD	被设定为微管解体的调节蛋白	2
		SPG7	截瘫蛋白	AR	被设定为作用于线粒体蛋白的组装和更新	16
前角细胞	家族性肌萎缩性侧索硬化(ALS)	*ALS1*	超氧化物歧化酶-1	AD	家族性肌萎缩性侧索硬化 7 个以上位点中的第 1 个	21
末梢神经	Charcot-Marie-Tooth 病(Schwann 细胞)	*CMT1A*	末梢髓磷脂蛋白-22	AD	基因重复致使 pmp-22 表达过度	17
	Charcot-Marie-Toot 病(轴突)	*CMT2A*	驱动蛋白族成员 1b	AD	轴突对突触泡前体蛋白转运减少	1
神经肌肉接头	先天性肌无力综合征		乙酰胆碱受体,α 亚单位	AD	突触对乙酰胆碱的反应失常	2
肌肉	Duchenne 肌营养不良		抗肌萎缩蛋白	X-LR	必需膜相关蛋白缺失	X
	肌强直性营养不良		肌强直性营养不良蛋白激酶	AD	CTG 重复扩展,产生毒性 RNA	19

AD = 常染色体显性;AR = 常染色体隐性;X-LR = X 连锁隐性。

家系调查时,神经系统疾病有两项特征是要郑重考虑的:一是**预见性**(anticipation),即在连续世代中病情不断加重,也是三核苷酸重复病的特征;二是很多**线粒体遗传病**只能由母亲遗传给子女,有时这种遗传形式可能被误作常染色体显性遗传。但只有发现男-男遗传才能肯定为常染色体显性遗传。

推荐阅读

Bird TD. Risks and benifits of DNA testing for neurogenetic disorders. Semin Neurol,1999,19:253-259.
DNA 检查技术诊断神经遗传性病变,风险和获益兼具,因此必须根据病人和家族实情,谨慎为之。
Dawson TM,Dawson VL. Rare genetic mutations shed light on the pathogenesis of Parkinson disease. J Clin

Invest,2003,111:145 – 151.
罕见遗传突变对 Parkinson 病发病机制的启示。家族性 Parkinson 病中,约 10% 与 10 种不同基因有关,其中 4 个已被克隆到。
Taylor JP, Hardy J, Fischbeck KH. Toxic proteins in neurodegenerative disease. Science, 2002, 296:1991 – 1995.
讨论神经变性类疾病时的毒性蛋白,认为深入研究异常蛋白的细胞处理机制和毒性蛋白积累影响,可能开发出有效治疗方法。

(王贵才 译;宁敏磊,方嘉庆 校)

第 426 章

内科临床中的精神疾病

R. B. Schiffer

21 世纪面对的主要疾病谱可能与过去 100 年中得到较大医疗资源配置的疾病不同,随着按年龄分组的死亡率的不断下降,原来以急性传染和营养性疾病为主的局面,已转为与生活方式有关的慢性病改变为主的局面。据世界卫生组织(WHO)统计,世界各地丧失劳动能力(disability)的 10 项主要病因中,5 项是精神病,即单相抑郁症(unipolar depression),精神性药物滥用(吸毒)(substance abuse),双相障碍(bipolar disorder),精神分裂症(schizophrenia),强迫症(obsessive-compulsive disorders)。

无论发达国家还是发展中国家,一般内科门诊中精神类疾病都很常见。一般内科医师接诊的病人,每 4 个中即有 1 人有能作出诊断的活动性精神障碍。内科临床最常见的诊断是抑郁症,广泛性焦虑障碍(generalized anxiety disorder),躯体型障碍(somatoform disorders),吸毒,人格障碍(personality disorddders)。这些障碍大多都有社会心理性病因,都是可治病变。因此这些病症的最初发现和治疗总是在普通医疗单位。统计资料还表明:这些神经精神性疾病,由基层保健人员发现和治疗的不到 25%。

精神障碍表现不一,尽管发生这些病变的神经生物学基础,认识上已在不断提高,但精神病诊断仍以临床表现为基础,没有能用于诊断的可靠实验室检查项目。所有精神病都有轻重之分,现有疗法都以病情较轻时治疗,收效最佳。本章要讨论的是一般内科临床中主要精神性综合征的临床特征和治疗。

抑郁症和自杀

诊断和临床特征

自 1979 年美国精神病学会发布了《精神障碍诊断与统计手册》(第 3 版)(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-Ⅲ)以来,抑郁障碍借描述性标准就可以诊断。DSM-Ⅲ的发布标志着精神疾病诊断的一个很大的进展,因为过去诊断需要可观察的临床资料来证实。几种类型的抑郁障碍列人了最新版本 DSM(DSM-IV),抑郁障碍的核心体征包括在重症抑郁发作(major depressive episode)和心境恶劣(dysthymia)的诊断标准中(表 426-1)。这些障碍易于复发。较轻形式的慢性抑郁如心境恶劣,以后可能发展为较重的重型抑郁症。如果复发只表现为一种抑郁综合征时,称为单相抑郁症;而当躁狂发作交替其中时(后详),就称为双相障碍。

抑郁症的症状个体差异很大,有时难于识别,除心境和情感外,行为和认知也有改变。某些个体抑郁症的体验主要为思维和运动徐缓,另一些以遗忘和注意力难以集中为明显的特征。其他严重者,还有激越甚至精神病性体验。根据这些临床特征的差异,可将重型抑郁发作分为几个亚型——激越型(agitated),精神病型(psychtic)和其他类型。

病因学

已有几方面的证据提示重型抑郁综合征的遗传性病因:首先,重型抑郁发作具有清晰的家族丛集性。一般来说,双相障碍病人的一级亲属中不论是双相障碍抑或单相抑郁症的发病率均增高;一级亲属患有单相抑郁障碍者,单相抑郁发作的概率增高。这样的亲属重型抑郁障碍的终生患病率介于 10% ~20%,抑郁型障碍(depressive spectrum disorders)的患病率或许更高,与普通人群相比,患病危险性增加了 3 ~5 倍。对孪生子和寄养子的研究支持重型抑郁障碍的发病受遗传基因的影响,但这些研究也提示,其他一

表 426-1

抑郁障碍的诊断标准

重型抑郁发作

1. 2 周内至少持续存在下列症状中的 5 项,不同于过去,其中至少包括一项心境沮丧或兴趣或愉快缺失
   A. 终日心情沮丧,几乎每天如此
   B. 一切兴趣和愉快及日常活动明显减少,几乎每天如此
   C. 几乎每日不思饮食,或因食欲减低或增加而出现明显的体重减轻或增加
   D. 几乎每日失眠或睡眠过多
   E. 几乎每天表现为明显的精神动力性激越或迟缓,并能为别人观察到
   F. 几乎每天疲乏,无精打采
   G. 无价值感或过度的、不合理的犯罪感(可为妄想性),几乎每日如此
   H. 思考或集中注意的能力减低,犹豫不决,几乎每日如此
   I. 反复想到死,反复出现自杀意念但无具体计划,或有自杀的企图或自杀计划
2. A. 上述障碍并非由器质性因素造成
   B. 上述障碍不是对眷爱者逝去的正常反应
3. 在上述心境症状出现前或消失后至少 2 周内没有妄想或幻觉出现
4. 没有重叠的精神分裂症、精神分裂症样障碍、妄想型精神障碍或精神病性障碍及其他特异性诊断

心境恶劣

1. 至少 2 年来大部分时间里情绪低落
2. 伴随心情低落,至少出现以下 2 项以上症状:
   A. 食欲不振
   B. 失眠或睡眠过多
   C. 无精打采或疲乏
   D. 缺乏自信
   E. 注意力不集中或难于做决定
   F. 绝望感
3. 2 年来从未有过 2 月以上无症状期
4. 病初 2 年没有重型抑郁发作
5. 没有交替出现的躁狂发作
6. 在精神病过程中未出现这些障碍
7. 症状不是精神性药物(毒品)作用
8. 这些症状已造成明显痛苦或功能障碍

些因素也有重要作用。抑郁症的这些环境危险因素不能普遍应用,只适用于特定病人。近年来分子遗传学技术的进展,如基因组错配扫描(genomic mismatch scanning),重复扩展检测(repeat expansion detection)和线粒体 DNA 分析未能增加对情感障碍的基因机制的了解。或许是不同家族的多种易伤基因(vulnerability gene),通过与生活事件复杂的交互作用,以不同机制产生的影响。

病理生理学

1960 年,关于儿茶酚胺(去甲肾上腺素,肾上腺素,多巴胺)的代谢与抑郁产生的关联假说首次被提出,随后提出了抑郁症时吲哚拉明(5-羟色胺)代谢异常的神经化学假说。这些情感障碍的神经化学假说主要来自 20 世纪 50 年代的观察,发现儿茶酚胺和吲哚拉明排空剂如利血平可以引起抑郁,而对儿茶酚胺和吲哚代谢有正性调节作用的药物(如三环类抗抑郁剂)对抑郁病人有治疗作用。这些早期的抑郁神经化学假说认为,大脑突触间隙中的特异递质去甲肾上腺素或 5-羟色胺的利用减少与抑郁症的发生有关,而这些递质的增高与躁狂症有关。随后的研究大体上支持了该假说,认为儿茶酚胺和吲哚拉明对于心境状态有重要的影响。几乎所有具抗抑郁成分的药物均可影响中枢神经系统(CNS)突触对儿茶酚胺和吲哚拉明的利用。

证据也提示,许多主要抑郁障碍病人的神经内分泌功能发生改变。下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴的过度活跃是这类神经内分泌障碍的最突出表现。这种过度活跃表现为抑郁病人血循环中可的松水平比对照组增高,脑脊液中可的松水平和尿中游离可的松排出也都增加,可的松抗地塞米松反应则受抑制。

情感障碍的病人常有以异常睡眠相为代表的生理周期紊乱。入睡困难和早醒的主诉常常是抑郁的可靠临床指征。脑电图研究业已表明,抑郁的个体慢波睡眠(3、4 阶段)相对缺如,从睡眠开始到第一个梦境出现的期间(REM 潜伏期)缩短。当心境障碍改善时,这些睡眠紊乱也随之改观。

发病率和患病率

主要抑郁障碍的终生患病率为 15% ~20%,确切患病率因调查和诊断方法的不同存在差异。在美国城市人口中主要抑郁障碍的时点患病率为男性 2% ~4%,女性 4% ~6%。

自杀风险

自杀是人类独有的行为,在自杀发生的精神生物学方面,我们目前的了解还很有限。在美国,完全性

自杀(completed suicide)很常见,每年约有30 000人自杀死亡。更大量的人企图自杀,他们有着不同强度的自杀意图。与完全性自杀最有关联的特征是患有抑郁症,酗酒,及有慢性躯体性疾病。自杀发生率在69岁以上的男人中最高,白人和本土美国人的自杀率高于其他种群。

多数自杀者在实施前1个月内曾去看过医生,分析此前的病历记录,常能发现病人掩藏和暗示的自杀倾向。如果发现病人有任何自杀动机,直接向病人提出有重要意义。病人是否有抑郁及其性质如何,也有重要的影响。抑郁症状较重,或症状具有激越、妄想等特征,自杀的危险性就加大(图426-1)。老年、男性,间发性酗酒史等,都是自杀的危险因素。与世隔绝也是一个重要的危险因素,如患有痛苦的慢性躯体疾病。对于高危病人,与精神病医生磋商是非常必要的。

预后和治疗

抑郁障碍的诊断过程即为治疗的开始。抑郁病人的痛苦通常在其精神痛苦获得认可并能进行讨论时得到减轻。治疗计划必须个体化。在选择药物治疗之前,应该考虑每个病人的心理治疗策略(后详)。近来已有可靠证据证明:抗抑郁剂如奈法唑酮(nefazodone)和认知行为心理治疗(cognitive behavior psychotherapy)的联合疗法(见后文),比二者单独治疗时对慢性抑郁症病人的转归更好。●基层医疗单位一般是以抗抑郁剂开始治疗,结合认知疗法,已证明比常规疗法更能提高生命质量,恢复工作的也较多。●

治疗抑郁症的药物

在美国,市场供应的抗抑郁剂(表426-2)结构和功能都不尽同。

选择性5-羟色胺再摄取抑制剂

选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)标志着抗抑郁药理学的一个重要进展,原因是它们对中枢神经系统的神经化学作用与其他药物相比更具有特异性。它们阻断了5-羟色胺在突触前膜的再摄取,对非肾上腺素能、胆碱能、组织胺能和其他神经化学系统的作用相对较弱。因此,它们比三环类抗抑郁剂副作用更少。选择性5-羟色胺再摄取抑制剂与旧的三环类抗抑郁剂比较,其他优势还有:多数病人都能以要求达到的靶量开始治疗,1天只需给药1次。以舍曲林(sertraline)为例,每日50mg1次几乎适宜所有的病人。3周后如果无症状改善的迹象,剂量可以增加到100 mg。总量可增至150~200 mg/d,帕罗西汀(paroxetine)可由20 mg每日1次开始,并以类似间隔增加到50 mg。西酞普兰(citalopram)也可按每日1剂应用,始量10 mg/d。尽管某些实验室可以开展这些药物及其代谢物的血浆水平检测,但大量的临床试验表明,血浆检测对临床疗效的指导没有助益。

三环类抗抑郁剂

三环类抗抑郁剂既可通过抑制去甲肾上腺素也可抑制5-羟色胺的再摄取而影响抑郁心境。其中一些,例如地昔帕明(desipralimine)和去甲替林(nortriptyline)对去甲肾上腺素再摄取系统的效应相对更强一些。其他如阿米替林对5-羟色胺系统的作用更宽。然而,总的来说,三环类抗抑郁剂在抗抑郁方面不具备优势,它们对神经化学系统包括组胺能、肾上腺素能和乙酰胆碱能系统的影响并非抗抑郁作用所必需的。三环类抗抑郁剂的副作用范围很广,包括体位性低血压,心动过速,尿潴留和便秘。这些药物是作为抗抑郁治疗的二线药,用于SSRIs治疗失败或有某些并发症的病人,如强直性膀胱排空(spastic blad-

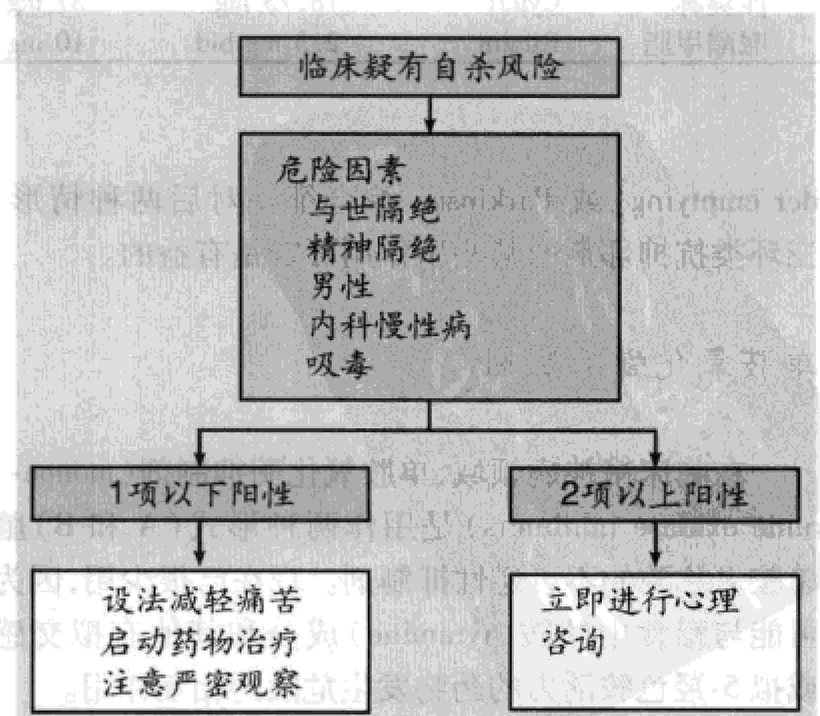


图426-1 潜含自杀风险的抑郁症病人处理原则。

表 426-2

抗抑郁治疗药物(按结构分类)

药物	商名	始量范围	靶量范围	副作用	备注
三环类					
丙米嗪	Tofranil	10~75 mg	100~300 mg	口干,便秘,直立性低血压,心动过速	
地昔帕明	Norpramin	10~75 mg	100~200 mg		
阿米替林	Elavil	10~50 mg	100~300 mg		
曲米帕明	Sormontil	25~75 mg	200~300 mg		
去甲替林	Pamelor	10~50 mg	75~150 mg		
普罗替林	Vivactil	10~30 mg	20~50 mg		
多塞平	Sinequan	25~75 mg	75~300 mg		
四环类					
马普替林	Ludiomil	25~75 mg	100~300 mg		
选择性 5-HT 再摄取抑制剂					
氟西汀	Prozac	10~20 mg/d	10~80 mg/d	神经质,失眠,震颤,激越,头痛,体重减轻	
舍曲林	Zoloft	50 mg/d	50~200 mg/d		
帕罗西汀	Paxil	20 mg/d	20~50 mg/d		
氟伏沙明	Luvox	50 mg/d	50~300 mg/d		
西酞普兰	Celexa	10 mg/d	10~40 mg/d		
单胺氧化酶抑制剂					
苯乙肼	Nardil	15~45 mg	45~75 mg	高血压危象,镇静作用,震颤	服用这类药物的病人禁食含酪胺食物
反苯环丙胺	Parnate	10~20 mg	20~30 mg		
非典型性或非三环类					
阿莫沙平	Asendin	25~75 mg	100~300 mg		
曲唑酮	Desyrel	25~75 mg/d 2 次分服	300 mg/d 2 次分服	阴茎异常勃起	可作睡眠障碍的二线药
奈法唑酮	Serzone	100 mg bid		头痛,有时睡意增加	与丙米嗪等效
万拉法新	Effexor	25 mg tid	200~275 mg/d 3 次分服	高血压	5-HT/NE 再摄取抑制剂;耐药抑郁症有效
米他扎平	Remeron	15 mg/d	30~45 mg/d	瞌睡,体重增加	每 1~2 周增量 1 次
安非他酮	Wellbutrin	100 mg bid	300 mg/d, 3 次分服	影响多巴胺及去甲肾上腺素再摄取	对非典型抑郁症可能有良效
精神兴奋剂					应警惕滥用的可能
右苯丙胺	Dexedrine	2.5 mg	5~10 mg		
匹莫林	Cylert	18.75 mg	37 mg bid		
哌醋甲脂	Ritalin	2.5 mg bid	10 mg tid		

der emptying)或 Parkinson 综合征。对后两种情形,三环类抗抑郁剂的某些副作用可能是有益的。

单胺氧化酶抑制剂

在临床精神病领域,单胺氧化酶抑制剂(monoamine oxidase inhibitors)是用作两种形式(A 和 B)脑单胺氧化酶的不可逆性抑制剂。现在已很少用,因为可能与膳食中酪胺(tyramine)成分和其他有拟交感或拟 5-羟色胺活力的药物发生危险的相互作用。

非典型抗抑郁剂

阿莫沙平(amoxapine)是带有一些多巴胺阻滞作用的抗抑郁剂,有锥体外系副作用。对有精神症候的抑郁症,本品具有理论上的优点。

曲唑酮(trazodon)和**奈法唑酮**(nefazodon)抑制 5-羟色胺(5-HT)在突触的重摄,对 5-羟色胺受体亚型($5\text{-}HT_2$)有拮抗作用。没有明显抗胆碱能副作用,是奈法唑酮的特有优点。曲唑酮有一些镇静作用,故可用于睡眠障碍的激越病人,特别是老人。

文拉法辛(venlafaxine)是苯乙胺类抗抑郁剂，抑制5-羟色胺和去甲肾上腺素的再摄取。选择性作用于这两种神经化学系统，体外试验证明与胆碱能性、组胺能性和多巴胺能性受体结合甚微。

安非他酮(bupropion)是一种新的单环类化合物，抑制多巴胺重摄，但对其他肾上腺素能系统作用甚微。**米氮平**(mirtazapine)是四环哌嗪氮䓬类药物(tetracylic piperazinoazepine)，与米安色林(mianserin)为同类物，是欧洲供应的抗抑郁剂。本品为突触前α_2-阻滞剂，可使去甲肾上腺素和5-羟色胺释出增多。对5-HT_2和5-HT_3受体及组胺H_1受体也有阻滞作用。常见副作用有体重增加，头昏，口干，便秘等。SSRI治疗无效的病人，本品是合理选项。

双相障碍

双相障碍(bipolar disorders)即过去所谓躁狂-抑郁性障碍(manic-depressive disorders)，特征是心境波动明显，从抑郁发作到躁狂发作。但在非发作期，行为举止一般仍为正常。在躁狂期可能伴有精神病征。从纵向过程中识别此症应无困难。但如只在病程中的特定时段见到病人，则可因躁狂激动而误作精神分裂性精神病。双相病变时的重度抑制期，也可误作紧张状态(catatonic state)。急性期双相障碍应由精神病医师诊治。

表426-3

躁狂发作的主要诊断条件

具有明确的异常阶段和持续的情感高涨，语言和行为夸张，或易于激惹，持续最少1周(如需住院，可不考虑发作期限)
在心境紊乱期间，至少持续存在下列症状中的3项(如仅表现激惹，则需4项)，并已达相当程度：
1. 膨胀的自尊和夸张
2. 睡眠的需要减少(如仅睡3~4小时就觉休息好了)
3. 比平常健谈得多，或自觉被迫说话不已，难以停顿
4. 意念漂浮或思维奔逸的主观体验
5. 注意力随境转移(很容易被不重要或不相关的外部刺激所吸引)
6. 目标明确的活动增加(社交、工作、学习或性行为)，或有精神运动性激越
7. 过度参与很可能导致痛苦结局的娱乐活动(如无节制的狂热购物，性行为泛滥，或进行愚蠢的商业投资)
情感紊乱严重，足以引起职业功能或日常社交、人际关系方面的障碍，需住院治疗，以防自伤和伤人
这些症状不是精神性药物(毒品)的直接作用，也不是一般内科病(如甲亢)所致

诊断和临床表现

双相障碍躁狂期的特征是高度扩张的欣快感，不断提出宏伟想法(表426-3)。虽然这样夸张，但受到挫折又常被激惹，有时带有攻击性。躁狂期患者可能处于精神病状态，有与浮夸相应的妄想(delusions)和幻觉(hallucination)；还可能有被迫害妄想(persecutory delusions)，以为自己被人控制。有时激动的精神分裂症与躁狂病人是很难鉴别的，直到抑郁发作或病情恶化发展到精神分裂状态，真相才被暴露。排查代谢及其他内科病，对所有病人都是至关重要的，特别是高龄患者。

双相障碍起病的平均年龄约30岁，但有约20%病例是在20岁前发病的。妇女起病年龄为双峰分布，第一个高峰在20~30岁间下降，另一高峰的下降还要早得多，但双相病的起病年龄有相当重合，因此青年人发生精神病时的鉴别诊断很难，可能会随着临床病情的演化而改变。近半数双相障碍病人起病后至少有过2~3次发作，约1/3病例发作达7次以上。无论躁狂还是抑郁，每次发作持续4~13个月；有些病人转为慢性，有些发作结束快得多。发作期缩短，一般与治疗收效有关。虽然有些病人在两个极端间，很快转变，周期不过2~4日，但多数发作的持续时间都较长，躁狂期后常继以抑郁期。但与精神分裂症不同，转为慢性不是躁狂-抑郁症的主要问题(有些研究中为1%)。双相障碍病人的死亡率，平均约为该年龄组预期死亡率的2~2.5倍。约8%~10%病人自杀。

流行病学和病理生理

有生之年发生双相障碍的风险是0.6%~0.9%。每年新发病例，男子为每10万人中9~15例，女子为每10万人中7.4~32例。有双相病家族史的人，发病风险增加。遗传方式未定，可能是常染色体显性遗传，外显率(penetrance)不全。同卵双生中同病率(concordance)72%，同性异卵双生(same-sex dizygotic twins)为19%。相关病人中病程和治疗效验都相似。据对Amish家族的深入研究，异常基因被定位在11号染色体。但在其他遗传强度相似的家族中，未发现有此染色体定位。双相障碍的病理生理，就目前所

知,与重型抑郁症是相似的。

治疗

双相障碍的治疗有3个不同方面,即躁狂发作期,重型抑郁发作期,长期维持疗法。在进行任何特异性治疗前,必须通过内科检查,确定病人是原发性情感性病变。急性躁狂状态的病人,一般都有妄想,夸大其词,活动亢进。此时患者表现与任何精神病患者相似。初次发作时,由临床表现是不能与精神分裂症或躯体性疾病所致精神病初次发作时鉴别的。初次发作时的鉴别诊断,须凭周密病史、家族史以及体检和实验室检查资料。急性精神病发作须请精神病医师检查。

急性躁狂期的治疗一般都须住院进行,保护病人避免错误行为的发生(如用钱挥霍无度和使人无奈的喋喋不休)。但如能取得家属的支持,相信他们能控制情况,也可在院外开始治疗。丙戊酸(valproate)治疗双相障碍的急性躁狂期和混合期,疗效与锂剂相当。●奥氮平(olanzaine)用于双相障碍的急性治疗,疗效亦已得到证明,特别是有精神病征出现时。罕见情况下,激越已非药物所能控制,可以考虑电抽搐疗法(electroconvulsive therapy)控制躁狂。双相障碍中的急性抑郁期可按重型抑郁发作治疗(见前)。

躁狂期后,双相障碍病人现在都接受维持疗法,一般是用丙戊酸或锂剂。但维持疗法功效和应首选何药进行,仍无定论。

锂剂治疗开始前,应先作全血细胞计数,尿液分析,电解质,肌酐,血尿素氮,甲状腺,基线脑电图等检查,因为慢性内科病特别是肾功能障碍可能成为锂剂治疗的禁忌。**碳酸锂**现有300 mg片剂和胶囊,还有300 mg缓释片。急性躁狂时,碳酸锂始量300 mg每日3~4次。锂的半衰期24~36小时,至少须4日达到稳态。治疗开始后,至少要经4~10日才能取得特异性治疗作用。要注意监测血清锂水平,以相应调整剂量。在此期间,在对血清水平校验后,应以1片或半片的增幅量,上调剂量。急性期的适当剂量是0.8~1.4 mEq/L。维持疗法期间,血水平以保持在约0.4 mEq/L为宜。但剂量和血水平每个病人都要由临床效验来决定。一般每日用药2次,因为胃肠吸收很快,1~2小时内,即可达血清高峰。血清锂水平>2 mEq/L即为中毒,应视为内科急症,立即住院,必要时须作血透析(第106章)。长期服用锂剂的副作用有白细胞轻度增多,甲状腺功能减退,尿崩症,肾小管损害等。很多病人还苦于震颤,有时活动不便。

丙戊酸始量750 mg/d,分次服用,每3~4日增量1次,直至血清低谷浓度>50 μg/mL。多数病人须用至1000~2500 mg/kg/d,每日2~3次分服,奥氮平每日用药1次,始量10 mg,增幅5 mg,至达每日20 mg。必要时卡马西平(carbamazepine)及其他抗癫痫药如拉莫三嗪(lamotrigine),加巴喷丁(gabapentin),托吡酯(topiramate)等,用于双相障碍的急性和长期治疗亦可收效。

预后

躁狂和抑郁发作对精神、社会和职业影响极大,常以此而致离异和失去工作职位。除以药物治疗帮助病人调整疾病的这些社会心理影响外,一般还须给予长期支持性心理治疗。有些双相障碍病人的症状并未完全消失,而是留下永久性社会心理障碍。所幸大多数双相障碍病人虽有过复发,但在非发作期并无症状。他们的长期功能性转归如何,决定于情感性发作的频度和轻重,以及治疗收效如何。所有双相障碍病人的处理,都须注意监测情感障碍的早期症候,一旦发现,立即治疗,以减少社会心理方面的长期障碍。

焦虑性障碍

焦虑性障碍即焦虑症(anxiety disorders),任何年龄都可发生,伴有多种痛苦症状,包括神经质(nervousness),不能入睡,疑病(hypochondriasis),躯体性症状等。临床上可把焦虑性障碍分为两种不同类型,即慢性普遍性焦虑,发作性惊恐样焦虑。发作性焦虑常与情境相关,如音乐家面对听众发生的演出焦虑。但惊恐发作(panic attacks)时的情况,与普遍性焦虑则有质的不同。患者一般是在未受刺激的情况下突发剧烈恐惧感,患者可能以此而惊醒,甚至感到呼吸窘迫。惊恐发作常被误作系统性内科疾病如心绞痛,癫痫等。还有很多与心理障碍有关的情况也有焦虑症候,如各种恐怖症(phobias),外伤后应激性障碍(post-traumatic stress disorder)等。

发病率和患病率

人类终其一生发生按DSM诊断的焦虑性障碍的

概率,女子为30%,男子19%。时点患病率(point prevalence rates)普遍性焦虑为2%～6%,惊恐性焦虑为1%。在一般内科临床中,焦虑症可能是最常见的心理障碍。

病理生理

与抑郁性障碍相似,焦虑性障碍也有家族性聚集现象。双生研究证明惊恐性障碍的家族性风险,比普遍性焦虑明显为高。造成焦虑性障碍的内在神经生理和神经化学基础是蓝斑(locus caeruleus)向前脑投放去甲肾上腺素能系统活力亢进。

诊断和临床表现

普遍性焦虑性障碍的诊断条件(DSM-IV)强调对两种或更多生活情况发生的不现实或过度忧虑,历时6月以上,在此期间,忧虑的时候比不感忧虑的时候多。此时至少要有表426-4中所列症状的6项以上。

惊恐发作的特征是突发剧烈忧虑,有大祸临头的感觉。发作常是自发性的,也可能与前述普遍性焦虑症重合(表426-5)。

表426-4

焦虑和惊恐的诊断性症状

运动性紧张症
震颤,抽搐,或感虚弱
肌紧张,肌痛或剧痛
坐立不安
易致疲乏
自主神经功能亢进
气短或窒息感
心悸或心率加速(心动过速)
出汗或发冷,手心出汗
口干
头昏或头晕目眩
恶心,腹泻,或其他腹部不适
潮热或寒战
尿频
吞咽困难或咽部异物感
警觉和审视
如临深渊感
夸张的震惊反应
注意力难于集中或"大脑一片空白"
难于入睡或熟睡不醒
易激惹

表426-5

惊恐性障碍的诊断条件

1次或多次惊恐发作(多次发生的强烈恐惧或不适),并有以下特点:(1)非预见性(即不是即将或已遭遇几乎都会引起焦虑的情况而发生的);(2)不是在患者成为他人关注的焦点时发生的
4周内4次发作,或1次或多次发作后至少1个月内一直担心再次发作
至少在1次惊恐发作中,有不少于下列症状中的4项:
气短(呼吸困难)或窒息感
头晕,情绪不稳定,或虚弱
心悸或心跳加速(心动过速)
震颤
出汗
哽噎感
恶心或腹部不适
人格解体或非现实感
麻木或刺痛(感觉异常)
潮红或寒战
胸痛或不适
害怕会死去
害怕会"发疯"或行为失控
至少有些发作期间,有不少于4项症状突然发生,并在首发症状出现后10分钟内迅速加剧

治疗

急性焦虑或惊恐症药物治疗,以无惊恐发作衡量疗效尚佳,有效率50%～70%。已有4类药物证明能使惊恐发作减少,即SSRI,三环抗抑郁剂,苯氮䓬类(benzodiazepines),单胺氧化酶抑制剂等。四类药物的疗效大致相等。通常是以SSRI或苯氮䓬类开始。美国现有SSRI中,已由临床试验证明治疗惊恐性障碍有效的药物有氟西汀(fluoxetine),舍曲林(sertraline),帕罗西汀(paroxetine),氟伏沙明(fluvoxamine)。治疗惊恐症的SSRI剂量,应按表426-2中所载剂量的高端。苯氮䓬类治疗惊恐症,研究最多的是阿普唑仑(alprazolam)。始量一般为0.5 mg每日2次,必要时增至6～8 mg/d,以控制症状。很多病人都需药物治疗,但有些人虽经治疗,仍有症状。

对普遍性即慢性焦虑,抗抑郁剂疗效要差得多。几乎所有苯氮䓬类对普遍性焦虑的短期缓解作用都极显著,但服药成瘾的情况也很常见,故须注意。如有任何可使普遍性焦虑症状发生的情况,应先考虑其他治疗方法,再开苯氮䓬类药物。认知行为改变应试用心理疗法,包括安慰,教育,放松,运动,安眠等。还可根据病人的具体焦虑症状,调整家中或工作环境。

如作心理药理学干预(psychophamacologic intervention),应只限于1~4周的有限时间,医生要注意复查有关情况。有些病人可试用抗组胺药如苯海拉明(diphenhydramine)25 mg每日3次。丁螺环酯(buspirone)为非苯氮草类抗抑郁剂,初治5 mg每日2次,有时亦可使症状缓解。表426-6中所载药物,很多病人都能收效。一般先用劳拉西泮(lorazepam),因为它作用时间较短(半衰期10~15小时),老人和内科病人调控较易。但因半衰期短于其他药物如地西泮(安定)(diazepam),故每日至少须服药2次(常为3次)。多数病人初治方案都是0.5 mg每日2次。每隔3日增量一次(增幅0.5 mg/d),至使目标症状消失,或有副作用发生。帕罗西汀20~40 mg/d也能收效。高龄病人要注意观察共济失调性步态。所有病人都要注意把握减量或抽减机会。

躯体病样精神障碍

躯体病样精神障碍(躯体型障碍)(somatoform disorders)是一些异质性障碍,以模拟内科病为其共同特征(表426-7)。模拟的可能是确实存在的内科病,但病情或病废程度被夸大了;或根本无病,完全是模拟的。有几种完全或部分是"躯体病样精神障疑",但在躯体型障碍中未作严格分类。

诊断和临床表现

转换障碍

转换障碍(conversion disorder)的特征是存在影响随意性运动或感觉功能,提示某一神经或一般内科病的症状或缺陷。转换现象的特点是不符合已知解剖知识,而是按照个人对神经功能的模糊观念形成的。转换障碍可能是发作性的,如转换性癫痫发作时;也可能是慢性和持续性的,如感觉缺失和软弱时。确定"转换"须有两项特征:形成的障碍有悖于已知神经解剖和神经生理;有些则与非意向性心理动机有正面联系。

表 426-6

焦虑和惊恐的治疗药物

药物	商品名	始量	拟达量范围	副作用	说明
镇静催眠剂					
水合氯醛	Noctel	500 mg	500~1000 mg	镇静,可能过量	很少适用
甲丙氨酯	Miltown	20 mg tid	1200~1600 mg		
抗组胺剂					
苯海拉明	Benadryl	25 mg PO qhs	50 mg	口干,意识混浊	因有睡眠作用,多在睡前服用
羟嗪	Atarax	50 mg PO qhs	100 mg	口干,意识混浊	因有睡眠作用,多在睡前服用
苯氮草类					
劳拉西泮	Ativan	0.5 mg PO	2~10 mg/d tid		对广泛性焦虑也有效
地西泮	Valium	5 mg PO	5~10 mg bid	成瘾	易致滥用
三唑仑	Hacion	0.125 mg	0.25~0.5 mg hs		
氯氮草	Librium	5 mg bid	10~30 mg		
替马西泮	Restoril	7.5 mg hs	15~30 mg		
阿普唑仑	Xanax	0.25 mg bid	2~8 mg/d	共济失调,思睡	
氯氮草二钾	Tranxene	7.5 mg hs	15~60 mg/d		
氟西泮	Dalmane	15 mg hs	30~60 mg	共济失调,思睡	有滥用可能
奥沙西泮	Serax	10 mg bid	60~120 mg/d		
氯硝西泮	Klonopin	0.25 mg qd	1~3 mg/d	镇静,共济失调	药效长故可每日用药1次
丁螺环酯	Buspar	5 mg bid	20~30 mg/d	神经质,头痛	长期使用无依赖性
唑吡坦	Ambien	10 mg hs	10 mg hs	耐药,思睡	按时用药多有效
β受体阻滞剂					
普萘洛尔	Inderal	20 mg bid	剂量因人制宜,40~120 mg	心动过缓,意识混浊	不能解决焦虑和恐慌中的恐惧成分

表 426-7

躯体型障碍

障碍(分类)	特征
躯体形式障碍	慢性多系统障碍,表现为疼痛,胃肠及性功能失常,假性神经系统症状。一般起病年龄早,其心理社会功能和职业成就均可受限
转换障碍	模拟神经、内科病的缺陷或症候,其中心理因素有病因提示作用
疼痛障碍	主要以疼痛为特征的临床综合征,心理因素被认为有重要病因提示作用
疑病	认为患了严重疾病的慢性先占观念(偏见),安慰和保证对此作用甚微
体型异常性障碍	臆想或夸大体型缺陷的偏见
其他躯体形式障碍	
做作性障碍	在显然不存在外界影响(如为逃避责任或获取经济利益)的情况下刻意做出的躯体或心理病征
诈病	在外界影响(如为逃避责任或获取经济利益)的情况下刻意做出的躯体或心理病征
分裂性障碍	心理因素引起的意识、记忆、身份和感觉的分裂

做作性障碍

做作性障碍(factitious disorder)时的症状和体征更是刻意制造的。如可能自己服药或服用某种物质以产生体征,而这样的动机可能是不自觉的,虽然行为本身是精心打造的。

Manchausen 型综合征也许是最为人熟知的做作性障碍,患者一再以戏剧性或不真实的症状,求得医生的关注。所述躯体症状一般涉及脏器系统,如腹痛、出血等。

诈病

诈病(malingering)是指虚假或被夸大的身心症状,而症状的“发生”和这样做的意图,病人是心知肚明的。诈病者实施这种行为的继发受益或外界动力一般是明显的,外界动力包括摆脱艰巨任务或责任,如军事训练时;或事关重大经济利益,如司法诉讼时。

慢性疲劳综合征

20 世纪 80 年代中期美国开始出现一种病理性易致疲劳综合征的报道。无意识心理因素在部分病人中几乎肯定具有重要作用。其他有关因素如免疫系统功能失常,立位低血压,内分泌系统等作用,也在研究中。

纤维肌痛症

慢性疲劳与所谓纤维肌痛症(fibromyalgia)(第 289 章)的一些肌痛症状有很大重合。纤维肌痛是一些性质含糊的症状,如广泛压痛,触发点(trigger points),广泛性疼痛等。病因现仍未详,但纤维肌痛症似为一疼痛综合征,特点是患者对疼痛的敏感性失常。

发病机制

躯体型障碍尚无切实的神经生物学解释。但必须看作是一种心理现象,各人所能意识到的做作性质水平不一。弗洛伊德(Freud)及其同事认为分离(dissociation)就能产生症状:把痛苦的记忆或感受从意识中驱出,代之以躯体症状。转换性障碍对病人的好处就是保护自己免于心理痛苦,因为这种痛苦已化作躯体症状或与之相连。从心理痛苦得到的保护称为躯体性疾病的原发性受益(primary gain)。但这种获益一般不是立即可见的,因为病人自己几乎都未觉察到。

与转换性疾病相关的继发性获益(secondary gain),是指由病人角色得到的清晰可见的经济利益或责任的免除。获益可以种种情况出现,如病伤补助金,休假,提高家属和医生的关注度,诉讼支付等。

发病率和患病率

躯体型障碍的确切流行病学资料还很少见。对来自一般神经科就诊病人所作横断面研究表明:在这些病人中的患病率约 15% ~20%。以障碍和群体为基础的研究尚未见到。

治疗

躯体型障碍的长期治疗目的是让病人从内科病人转为精神(心理)科病人。这个治疗过程很需要医生的耐心和灵活性。开始可能要涉及一般内科医疗,包括生物学试验,医学康复,药物治疗等。这些处置可能使人感到确有某一内科病潜在,或病人认定的疾病是躯体性疾病。生物学干预的危险性在于:它能使病人对躯体病的认定更为强化。

如果转换症状伴有可由药物治疗的症候群,如焦虑或抑郁等,则以心理药物治疗开始可能是有帮助的。现在还不清楚,治疗伴随的情感症状能使多少人的转换症状得到改善,但是这样处置有时可能是成功的。

人格障碍

行为(behavior)包含的不仅是认知(cognition)和情感(emotion),举止和风格也是它的内涵,也是生活中取得成功和满足所必需的。应对外界能力的持续失常,称为人格(或性格)障碍(character disorders)。每个人都有自己一套稳定的行为特征,应对生活中的种种挑战。这种素质(predisposition)基本上是不会随波逐流,顺应外界情势而轻易改变的,并以风格和举止表现出来。但是人们自己一般不会觉察到这些特征,因为它们从儿童时代起,就已成为性格的牢固一面了。人格特征包括诚实,守时,可信,敢作敢为,谦恭等品质。

有些人可因种种调适不良性特征(maladaptive traits)而一再发生社会心理性困难(表 426-8)。按 DSM-Ⅳ,这些障碍被分类为Ⅱ系障碍,不同于病情表露更显著的Ⅰ系障碍。有关这些障碍作为临床不同病变的临床描述性研究,也不如Ⅰ系障碍多。人格障碍轻重不一,具体分界和阈限界定都很不够。因此临床的感觉是如果调适不良特征不重时,就被认为是"人格作用"。人格障碍与Ⅰ系障碍还有一点不同,即它是反映人际关系,而不是一个人的内部精神症状。比如在诊断被动 - 攻击型人格风格(passive-aggressive personality styles)时,很难设想能不涉及他人。提示人格病态的最好线索是行为模式和病人在医患关系中的表现。

表 426-8

人格障碍

人格类型	典型行为模式
偏执型	不信任和怀疑
类分裂型	与世隔绝,情感表达范围有限
分裂型	行为偏离和认知扭曲;与他人密切接触时发生急性不适
反社会型	忽视他人权利;不因伤害他人而感后悔和内疚
边缘型	在人际关系、自我形象和情感调节等方面的不稳定性
表演型	情感活动过度,行为具有戏剧性和诱惑性
自恋型	持续性自我夸张,要人欣赏,而又对人缺乏同情
回避型	社交抑制,自卑,对负性评价过敏
依赖型	屈从和依附
强迫型	僵化,苛求于细枝末节,强迫自己反复投入不必要的工作

治疗

人格障碍很难发现和治疗。病人自己并未意识到能用来作出诊断的那些情况,而当阐明行为模式的异常时,又会表现出非常敏感。但这些障碍无需药物治疗。处理的目的是帮助患者更多注意自己在人际关系上的异常特征,从而自觉地控制不当行为。虽然精神病医师必须进行较长时期的精神药物治疗,但一般内科医师能做的一般是初期阐释性处置。精神疗法中有一种称为"个人间"或人际(interpersonal)的心理治疗(见后文),是对有人格障碍行为模式病人的最有效治疗方法。

精神分裂症

精神分裂症(schizophrenia)是重型精神病的原始模型。精神病的定义就是现实检验或思维过程破裂的精神障碍。精神分裂症以青春晚期发病最为常见,典型症状不外两大类,即正性和负性症状。正性症状包括妄想(delusions)和幻觉(hallucination);负性症状如情感限制,兴趣缺乏(anhedonia),冷漠(apathy)等。如果临床表现以思维过程紊乱为主,这种分裂障碍即称为思维混乱。精神分裂的发生过程,一般表现为社会心理功能的减低,社会活动日渐稀少。多数病人都进入以复发为特征的慢性病状态。

表 426-9

精神分裂症及其他精神障碍

特征

在1个月的大部分时间里(治疗收效可短于此期限),至少有以下症状中2项:

- 妄想
- 幻觉
- 言语散乱(如经常从一个话题跳到另一话题,或语言不连贯)
- 行为严重紊乱,或出现紧张型表现
- 负性症状(即情感淡漠,精神性失语,或回避)

社交、职业性功能障碍

起病后的相当一段时间里,一项或多项功能(如工作、人际关系或对自己的照顾)明显低于病前水平(如果是从童年期和青春期发病,在人际关系、学术或职业成就等方面都不能达到预期的水平)

病程

病征持续不少于6月,其中至少有1个月具有上述典型症状(即活动期症状),可能包括前驱和残留症状,在前驱期和残留期中,可能只有负性症状,或两个以上已被削弱的典型症状(如离奇信念,非同寻常的感觉体验等)

排除分裂情感及心境障碍

分裂情感障碍和心理障碍已可排除,因为(1):活动期症状中没有重型抑郁或躁狂发作;或(2)如在活动期症状中有心境障碍表现,总历程也短于活动和残留期

排除精神活性物质或一般内科病

精神紊乱不是精神活性物质(如吸毒或服药)的直接作用或一般内科病所致

诊断和临床表现

精神分裂症被界定为长期精神病,因为精神病特征须持续6个月才能确定为分裂(表426-9)。社会心理功能下降,也是界定精神分裂症的必需内容。如果一种精神病性思维障碍持续还不到6月,就不宜诊断为精神分裂症。精神分裂症的另一特征是,在时间流逝中,常易出现急性复发。任何精神病初次发作时,都应首先考虑情感障碍或内科系统性疾病;药物中毒反应、睡眠剥夺和医药原因引起的精神病性发作,持续时间都不会超过6个月。

精神分裂症按其最近一次临床检查时的主要症状分出亚型。包括偏执型(paranoid type),混乱型(disorganized type),紧张型(catatonic type),未分类型等。紧张型症状表现为活动明显迟缓(常少到几无随意活动,当他被放到某一体姿时,就会一直保持那种体姿);也可能表现为明显躁动。偏执型精神分裂症时,常以偏执性妄想为其唯一重要症状,表现常很稳定。精神分裂症残余型是指作为精神病的正性症状都已消失,但患者的社会心理功能仍差。

流行病学

一般人口中精神分裂症流行率约1%,发生率约0.5/(1000人·年)。社会经济低层中流行率,约为高层的8倍。但因精神分裂症者的父母社会阶层分布,与一般人口相似,因此社会地位低似为患病的结果,而非该病的原因。

精神分裂症者中,约70%是在15~35岁间发病的。在整个有生之年,男女发病率是相等的。但男子的高峰年龄是15~24岁,女子是25~34岁。有轻度种群差异,斯堪的那维亚各国和非白人发生较多。

病理生理

精神分裂症的病理生理未详,症状发生的解剖渊源也待澄清。虽然如此,很多情况(如外伤,癫痫发作类障碍,Huntington病等)都能引起精神分裂样幻觉和妄想。很多专家报告精神分裂性改变时,非局限性神经改变比正常增多,其他精神病时未见有此情形。

精神分裂症住院病人中,以常规描记技术记录的脑电图约25%有改变。计算体层摄影(CT)和磁共振成像(MRI)显示侧脑室和第3脑室增大,皮质沟增宽,小脑萎缩,大脑不对称,脑密度减低。虽然现在还不清楚这些改变有何意义,但已发现它们是与认知障碍加重、病前调节较差和病期长等相关的。

遗传因素在精神分裂症中的作用,已有充分根据足以证明。患者子女中有此病的约10%~15%。同卵双生中同病率(coincidence)约60%。还有从精神分裂症父母所生子女得到的遗传因素方面的证据,这些孩子是由亲生或收养的非精神分裂症父母抚养的,结果发现无论环境因素如何,二者的发病概率是相同的。虽然已有这些发现,但家族因素也可能以其他方式反映出来:在情感相互影响强烈的家庭,精神分裂症病人似亦表现较差,而在感情刺激较少的环境里,精神分裂症病人的情况似也较好。

治疗和预后

在25~30年中,约1/3精神分裂症病人会有一

些康复或减轻,其余仍有重大残余症状或需长期住院。处理上须与病人或其家属建立长期精神治疗关系,以监测临床病程,发现早期失代偿病征,提高病人对精神药物疗法的顺从性。治疗包括支持(见后)、教育和康复等内容,以防止或减少疾病过程中可能出现的社会心理功能的慢性减退。

减少复发,须长期坚持抗精神病药物治疗(表426-10)。初期治疗应先用一种"非典型"抗精神病新药。这类药物包括奥氮平(olanzapine),利培酮(risperidone),喹硫平(quetiapine),齐拉西酮(ziprasidone),氯氮平(clozapine)等。但氯氮平不能用作一线治疗药,因为它有造血和肝的副作用。这些药物称为非典型类,是因为它们的副作用类型,与较早的传统抗精神病药如氟哌啶醇(haloperidol),氯丙嗪(chlorpromazine)等明显不同。新药作为一个类别,急性运动系统副作用都比老药小,长期治疗发生迟发性运动障碍(tardive dyskinesias)的风险可能也较低。对精神分裂症的负性症状如情感淡漠、活力缺失(anergia)等可能收效更好。

初期治疗一般为利培酮 2 mg 每日 2 次,如能耐受,1 周后增至每日总量 6 ~ 10 mg。用达此量,一般即能见到抗精神病作用,有些效应出现要迟 4 ~6 周。另一备选药物是奥氮平,本品可以每日服药 1 次。始量每日 5 mg,如症状未见改善,副作用也能承受,可每周增量 1 次,增幅 5 mg,至达 15 ~ 20 mg 范围。药物治疗强度在一定程度上决定于精神病症状的性质和轻重。由于抗精神病药显效迟,有时在治疗早期加用其他亲精神药物。激越和睡眠障碍严重时,可用苯氮䓬类如阿普唑仑(alprazolam)0.25 mg 每日 3 次。抗精神病药治疗的最常见限制因素是锥体外副作用,如肌张力失常(dystonia),静坐不能(坐立不安)(akathisis),Parkinson 病等。

服用抗精神病药时还有可能发生迟发性运动障碍。它是一种非随意性运动症候,一般是舞蹈样徐动(choreoathetoid),累及口、唇、舌、肢体和躯体。通常是在服用神经安定药 6 个月以上时出现,但也有在较短时间内发生的。所幸非典型抗精神病药的迟发性运动障碍发生率远低于传统药物,但也不是零发生。迟发性运动障碍原因不详,据信是由于锥体外运动系统中发生多巴胺能过敏。

表 426-10

精神分裂症的治疗药物

分类	通名	商品名	急性期 24 小时量	维持量	副作用
酚噻嗪脂族	氯丙嗪	Thorazine	25 ~ 1000 mg PO 25 ~ 400 mg IM	25 ~ 400 mg PO	EPMD,高催乳素血症
酚噻嗪哌嗪	奋乃静	Trilafon	8 ~ 64 mg PO 15 ~ 30 mg IM	12 ~ 24 mg PO	EPMD
	氟奋乃静	Prolixin	2.5 ~ 40 mg PO 5 ~ 20 mg IM	12.5 ~ 50 mg IM 癸酸制剂每周 1 次	
	三氟拉嗪	Stelazine	1 ~ 5 mg PO		
酚噻嗪	硫利达嗪	Mellaril	25 ~ 800 mg PO	25 ~ 30 mg PO	EPMD;视网膜变性风险
哌啶	甲砜达嗪	Serentil	50 ~ 400 mg PO	200 ~ 400 mg PO	
丁酰苯	氟哌啶醇	Haldol	2 ~ 25 mg PO 6 ~ 30 mg IM	1 ~ 15 mg PO 25 ~ 200 mg IM 癸酸制剂每月 1 次	EPMD;小至中量可致心境恶劣
硫杂蒽	氯丙硫蒽	Taractan	30 ~ 100 mg PO	100 ~ 300 mg	
	氨砜噻吨	Navane	2 ~ 5 mg PO	5 ~ 10 mg PO	有肌注制品
双苯氧氮䓬	克塞平	Loxitane	50 ~ 250 mg PO	60 ~ 100 mg	
双氢吲哚酮	吗啉吲酮	Moban	50 ~ 225 mg PO	20 ~ 200 mg	减低癫痫发作阈的可能性较小
苯丙异噁唑	利培酮	Risperdal	2 ~ 4 mg PO	2 ~ 20 mg	锥体外系反应少
二苯并地平	奥氮平	Zyprexa	5 ~ 15 mg PO	5 ~ 10 mg PO	锥体外系作用;发生较少;致死性粒细胞缺乏;镇静作用
	氯氮平	Clozaril	200 ~ 400 mg	200 ~ 600 mg	
二苯丁哌啶	匹莫齐特	Orap	10 ~ 30 mg	10 ~ 30 mg	
苯吲哚	喹硫平	Seroquel	25 mg bid	300 ~ 400 mg/d	锥体外系反应少
	齐拉西酮	Geodon	40 ~ 80 mg tid		

EPMD = 锥体外系运动障碍。

精神病药物

阻断中脑边缘系统多巴胺受体影响多巴胺能性功能的药物,已发现可使多种精神病症状得到改善。老抗精神病药物则为广谱多巴胺受体阻滞作用,影响所有受体亚型和黑质纹状体神经元(黑质密质部,A9)和边缘系统多巴胺能受体(被盖腹侧区,A10),因此有很多运动系统副作用。新一代抗精神病药对多巴胺受体亚型和其他神经化学系统(如5-羟色胺)影响不一。

利培酮

传统抗精神病药估计是同时阻断基底神经节中D_2受体,才会有锥体外综合征发生的。近来的精神药物学研究已转向可能同时阻断D_2和5-羟色胺(5-HT_2)受体的药物。有迹象提示:这些药物的锥体外副作用较少,可能比传统抗精神病药对精神分裂症的负性症状影响更为广泛。体外试验证明利培酮对5-HT_{2A}受体的亲和性比D_2受体高出20倍。

氯氮平

氯氮平是奥地利和德国在20世纪60年代开发的药物。由于也有三环样结构,因此曾期望它可能是抗抑郁剂。但后来发现它是抗精神病药,无锥体外副作用。氯氮平是二苯并地平(dibenzodiazepine)类药物,有非典型药物特性和副作用。除5-羟色胺阻滞作用外,还有强烈抗胆碱能性。氯氮平对抗纹状体多巴胺系统,而对中脑边缘系统的抑制作用更要高出很多。像其他抗精神病药一样,氯氮平也阻断D_2受体,但对D_1系统也有较大阻滞作用;本品的作用类型不同,也没有迟发性运动障碍的副作用,可能原因在此。

氯氮平有致死性粒细胞减少作用。据现有报道资料,服药者中粒细胞减少发生率约0.05%~2%,高于其他抗精神病药。粒细胞缺乏似与剂量无关。多数病例都有为时数周的前驱期,末梢血中白细胞数在此期间逐渐下降;但这样的前驱期不是都能见到的。停药也不一定能阻止向粒细胞缺乏的方向发展。一般是在治疗开始后3个月内发生。因此所有接受本品治疗的病人,每周都须监测血常规。

奥氮平

除多巴胺受体亚型(包括D_1,D_2,D_4)外,奥氮平还阻断5-HT_2受体;还有一些抗胆碱能和α_1阻滞作用。以上药学特性,使奥氮平比其他大多数老抗精神病药的锥体外副作用都小。

喹硫平

喹硫平的作用和应用与氯氮平相似,但发生粒细胞缺乏的较少。长期用药,有发生白内障的报道,故服用本品治疗的病人,每半年应建议作一次裂隙灯检查。

齐拉西酮

齐拉西酮(ziprasidone)是新获批准的抗精神病药,对精神分裂症的正性和负性症状都有良效。锥体外副作用发生率虽低,但可能发生静坐不能。

应用精神药物的一般原则

所有抗精神病药物,应用时都要遵循一些指导原则。医生要先选定哪些症状是治疗的目标,如激越,睡眠障碍,体重下降等。不仅如此,还要确定评估疗效的临床指标。如果经过一段时期的治疗,目标症状未见好转,就应停药或换药,或请专家会诊。

用药剂量和时间

非精神病医师应用抗精神病药时最常见的两种失误是剂量不足和未等待足够时间来观察预期效果。所有药物在取得初期亚最佳反应时,就应增量至达预定每日总量的目标,或至最大耐受量。其次,医师要等到预定的时间,抗抑郁和抗精神病药一般要待4~6周后,临床疗效才能出现。

熟悉和应用

像其他药物一样,有效应用这些药物,都须熟悉这些药物,而这只能通过经验来逐渐积累。也不要试图对所有精神治疗药都能同样熟悉,而只要对每类药

物中的一两种积累经验,熟悉掌握。

精神治疗总原则

所有非卧床精神病患者,90%是由基层保健医师和其他非精神病医师治疗的。鉴于精神疗法治疗神经精神病有效的有力证据正在增多,可知一般药物疗法用于精神病治疗的限制还很不够。❶但目前在把精神治疗技能用于一般内科情况上,还没有得到普遍公认的模型。非精神病医师利用他们已与病人建立的关系,以常规方式进行不同类型的精神治疗,这样做法几十年来已取得令人信服的论证。基层医师是可以在工作中提高精神治疗效果的。

治疗关系论

病人带着自己感受的需要前来就医。他们几乎都会感到需要帮助,这种感受可能比较明显也可能较差,因人而异。正是出于这种求助的基本需要,才有可能建立起治疗关系。非精神病医师对这种感受的深度和精神治疗的潜在力量,可能估计不足。现在这种关系已在很多病人中初步建立了,但还是一个没有得到充分运用的治疗工具。

精神治疗策略

无论属于哪个专业,有些精神治疗技能是一切成功治疗普遍适用的。这些技能包括同情,重视情感变化,主动倾听的能力,以及在约定时点接诊和提供正确信息的能力。开出精神治疗药物时,一般同时也要安排一些辅助性精神治疗。这里有几种一般性治疗方法可用:

认知行为疗法

行为疗法是根据这条一般性原则提出的精神疗法,即治疗性干预要着眼于特定时候出现的行为、思想和情绪。对病人的宣传教育,主要就立足于这样的设想,也是多数医师所能理解的。这种精神治疗技术的关键内容是阐述、教育和情感支持。轻度心理问题一般都能以此作为一线疗法。这与医师们在其他诊断和治疗问题时所用方法其实是相似的。

精神动力疗法

精神动力性精神疗法(psychodynamic psychotherapy)是由精神分析理论产生的时间比较有限的精神疗法。精神分析理论的基本观点之一就是内心决定论(intrapsychic determinism)。这个理论认为心理事件不是随机或偶然发生的,而是病人内心致病力量作用的结果,但它往往未被察觉。这些致病力量包括人的本能、性要求和攻击性,以及生活体验和个体早期发育等。

弗洛伊德让病人在接诊期间敞开思想,随意说话,而他则注意倾听,从中找出有意义的线索和动机,而病人自己对此并不是十分了解的,弗洛伊德描述的阻抗(resistance)和移情(transference),前者是指病人要把痛苦的感受和矛盾冲突保存在心里,不让它出现在意识里,后者则是医师利用从病人生活经历中的其他方面提取的带有感情色彩的行为。这样观察的主要优点是医师可以充分考虑病人在整个生活历程中表现的内心力量。运用这项技术时最重要的技巧就是主动倾听,与病人"心连心",并能对过去的生活事件作出联系和解释。

人际疗法

人际疗法(interpersonal therapy)是在病人生活或工作的群体中进行的心理治疗,而不是针对病人个体的。它是一种以人际关系为主导的治疗。家属也是人际疗法的内容之一,只要医生把家属请到接诊室来,就要从事这方面的治疗。配偶疗法当然也是人际心理疗法的形式之一,也是非精神病医师最常进行的家庭治疗形式。从事这些治疗时,医师要注意在以病人为核心的人际关系中的一些困难。要考虑在这个体系中的关系模式,从中确定阳性力量。存在的问题必须是属于这个相关系统的。在医疗情况下运用人际疗法的最简易方式,就是了解病人疾病对系统中有关人员造成的影响。

治疗要点

制定精神治疗计划时,可能要考虑以下一些技术问题:

诊断:说明带有一定社会心理内容的问题,让病

人和家属了解。

工作计划:确定初期接诊交谈次数,频度和每次接诊时间。

方法:通盘考虑以上各项疗法的基础上,按照病人具体情况,确定最适合的疗法。

会诊:作好请精神病医师会诊的准备。

A级论证文献

❶Keller MB, McCullough JP, Klein DN, et al. A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. N Engl J Med, 2000, 342: 1462 - 1470.
奈法唑酮、认知行为分析疗法和二者合用治疗慢性抑郁症的比较研究证明:联合疗法收效最佳。

❷Schoenbaum M, Unutzer J, Sherbourne C, et al. Cost-effectiveness of practice-initiated quality improvement for depression: Results of a randomized controlled trial. JAMA, 2001, 286: 1325 - 1330.
作者等的随机试验证明:基层医师以抗抑郁剂和认知疗法治疗抑郁症可使病人生活质量和就业率提高。

❸Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group. JAMA, 1994, 271: 918 - 924.
代瓦罗克(丙戊酸制剂)治疗急性躁狂症,疗效与锂剂不相上下,且都高于安慰剂(专题研究组报告)。

❹Jarrett RB, Kraft D, Doyle J, et al. Preventing recurrent depression using cognitive therapy with and without a continuation phase. Arch Gen Psychiatry, 2001, 58: 381 - 388.
以认知疗法预防复发性抑郁症有效,故可减少内科药物疗法的需要。

推荐阅读

Schiffer RB, Rao SM. Neuropsychiatry. 2nd ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
《神经精神病学》第2版。

UK, ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: A systematic review and meta-analysis. Lancet, 2003, 361: 799 - 808.
复习文献和荟萃分析证明:电休克疗法治疗抑郁症安全有效,疗效超过药物疗法,特别是两侧或大剂量治疗时。

Young AS, Klap R, Sherbourine CD, et al. The quality of care for depressive and anxiety disorders ih the United States. Arch Gen Psychiatry, 2001, 58: 55 - 61.
美国初级保健和专科医疗对抑郁和焦虑性障碍治疗质量的评述。

(王贤才 译;宁敏磊,方嘉庆 校)



第 427 章
特异性疼痛综合征

Michael C. Rowbotham

急性疼痛向慢性的过渡

虽然外伤、感染、炎症和组织变性，都能引起急性疼痛，已是人们熟知的，但是急性疼痛演化为难以缓解的严重病废性慢性疼痛的只是少数，约 10% 急性带状疱疹发展为明确的疱疹后神经痛；肢体或末梢神经外伤，以复合性区域性疼痛综合征（CRPS Ⅰ）和灼性神经痛（CRPS Ⅱ）持续存在的，不到 5%。更小比例的肌肉骨骼损伤会导致广泛性体神经性纤维肌痛症。

决定急性疼痛转变为慢性的因素，仍未尽悉，但可大致归为以下 4 类：(1)对组织的持续性损害，(2)神经系统功能失常，(3)神经系统损害，(4)精神性因素。如果组织破坏和炎症仍在进行，则发生慢性疼痛是可以想见的。这种情况下，神经系统对组织损伤的反应仍然是发挥其传递疼痛信号的正常功能。在上述病变时，并无证据表明组织破坏仍在进行，或有炎症细胞浸润，而是中枢神经系统（CNS）对痛区的感觉输入无论它是怎样产生的，都以病态扩增方式作出回应。疱疹后神经痛（postherpetic neuralgia）和 CRPS Ⅱ 时，末梢神经受到损伤，有时重到足以在 CNS 内引起传入阻滞（deafferentation）和重组（reorganization），使得某些 CNS 神经元活动亢进，有些神经元则表现为反应失常。受到损害的感觉神经可能对寻常刺激发生非同寻常的敏感，可能自发活动，或对交感神经系统活动产生冲动。疱疹后神经痛是一种常见和不带争议的疼痛症，病因已知，即以带状疱疹形式潜伏的水痘病毒再活化（第 453 章）；有相应症状；临床机制已日益为人认识；至少有 4 种已被证实的疗法。与此相反，CRPS Ⅰ 和纤维肌痛症（fibromyalgia）（第 289 章）则是尚有争议的病变，病因也未肯定，已证实有效的疗法不多。精神因素包括抑郁和继发获益（因病获益）（secondary gain），可能是某些病人慢性疼痛的主要病因。这些因素虽然可以在很大程度上解释病情的轻重，持续性，疗效差，但也有少数病人是出于诈病（malingering），做作性障碍（factitious disorders），或严重躯体病样精神障碍（somatoform disorders）等所致（第 426 章）。迄今研究尚未从 CRPS 和纤维肌痛症病人中发现有何特殊的精神特征，能把他们与数量远多于此的慢性疼痛病人区别开来。

疱疹后神经痛

急性带状疱疹（acute herpes zoster）是水痘－带状疱疹病毒的复发。带状疱疹的疼痛程度，可能严重到只有局部麻醉和胃肠道外用药的方式，才能充分控制。皮疹不是带状疱疹发生疼痛的唯一原因，末梢神经器和周围组织来自神经根的剧烈炎症和破坏，也是带状疱疹病人发生疼痛的原因。年龄和起病时剧痛，是发生慢性疼痛的最大危险因素。疼痛愈甚，初期发生的病废和活动受限也愈重。社会心理因素（如独住，焦虑，抑郁等）是老人常有的，也使恢复病前功能状态的可能性减低。

疱疹后神经痛（postherpetic neuralgia）是指新病变不再出现、皮肤已完全愈合而疼痛仍持续存在的情况，一般是在所有病变结痂后 3 个月。如疼痛持续 1 年，则自行缓解的可能性就很小。美国每年新发带状疱疹 100 万例以上，疱疹后神经痛人数约为 200 000。疱疹后神经痛的慢性疼痛，可能是由不同机制造成的，包括感觉神经纤维的持续“应激性”（irritability）和中枢神经系统传入阻滞诱导的改变。

疱疹后神经痛病人综合其所感不适包括以下 3 种：(1)**经常性**深在挫伤或烧灼样疼痛感觉；(2)自发

性、复发性、**刀刺样**、枪击或电击样疼痛;(3)**异常性疼痛**(allodynic)(通常无痛刺激可致疼痛),为浅在、锐利、放射性、烧灼样、触痛性 drsetheric 或"刺痒"样感觉,穿衣及轻触皮肤,即可触发。几乎所有疱疹后神经痛病人都描述为经常性疼痛,90% 为异常性疼痛。带状疱疹后第一年,刀刺样痛常渐消失。在病理上病毒再活化虽只累及某一背根神经节和相关皮区(dermatome),但疼痛和轻触即感异常性疼痛的区域,包括的皮肤范围可能大于 1000 cm^2。

治疗

由于疱疹后神经痛在健康老人中极为常见,临床表现又相对固定,已就慢性神经痛的新疗法做过很多临床研究。双盲对照试验证明局部用药如辣椒素乳剂(capsaicin cream)以及局麻贴剂、口服阿片类、三环抗抑郁剂和抗惊厥药加巴喷丁(gabapentin)等皆有效。[1,2]多数病人皆需一种类型以上治疗,才能充分控制疼痛。少数病人虽已用上现有所有疗法皆无功效。神经阻滞和破坏性手术亦罕能收到长期缓解的效果。脊髓刺激和鞘内药泵只有经过多学科检查后才能考虑。

复合性区域性疼痛综合征(CRPS)(交感反射性营养障碍)

复合性区域性疼痛综合征(complex regional pain syndrome;CRPS)有二型,即 CRPS Ⅰ和 CRPS Ⅱ。前者未发现神经损伤,现已取代交感反射性营养障碍(reflex sympathetic dystrophy)的旧称;CRPS Ⅱ有神经损伤的客观证据,它已取代早年通用的灼性神经痛(causalgia)的名称。国际疼痛研究会确定 CRPS 有以下特征:

1. 有引发此症的有害事项或活动受限情况。
2. 持续性痛,异常性疼痛,或痛觉过敏(hyperalgesia)等,疼痛之重与引发事件不成比例。
3. 病程中的某些时段,痛区有浮肿、皮肤血流改变或泌汗功能(sudomotor activity)失常等现象。
4. 其他可能引起这些症状的病变皆已排除。

不是用于诊断的其他 CRPS 相关症状和体征还有:

1. 毛发、指甲及其他软组织萎缩。
2. 毛发生长失常。
3. 关节活动丧失。
4. 运动功能障碍,包括软弱,震颤,肌张力失常等。
5. 可能有交感神经引起的疼痛。

CRPS 的确切发生率和患病率现仍未详,估计差异很大。在符合诊断条件的病例中,也有 10% 病例未发现明显诱发因素。典型病例有 3 期发展过程,即急性期,营养障碍期,萎缩期。CRPS 特征似乎是以不同方式出现的,时间过程差异很大。起病时最常见的炎症症候是肢体远端的浮肿,红斑,出汗增多,并常有温热感。研究发现此期神经病因性炎症是降钙素(calcitonin)基因相关肽类引起的,如血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide),缓激肽(bradykinin),神经肽 Y(neuropeptide Y)等。不仅如此,CRPS 病人皮肤电刺激还能促使血浆蛋白外渗,而健康对照者则不致此。经过一定时间,据信还能在末梢和背根神经节发生交感-感觉性耦联(sympathetic-sensory coupling),但它在疼痛症状中起何作用,现仍未详。感觉性传入神经元上 α-肾上腺素受体上调,而患肢静脉血中去甲肾上腺素及其代谢物 3,4-DHPG 水平减低,似为神经缺失性过敏现象(denervation supersensitivity)。患肢发冷,泌汗功能则可增强。疼痛对由去甲肾上腺素注射所致肾上腺素能刺激极为敏感。应激和情绪激动时,常反映疼痛明显加重。虽有烧灼性疼痛的经典性描述,但实际上是以深在性疼痛最为常见。与 CRPS 有关的疼痛和感觉异常类型不一,一般都不止一种感觉。机械刺激引起的异常性疼痛,虽可见于很多神经病因性疼痛症,但由冷刺激引起的异常性疼痛,则是 CRPS 以外其他情况时少有的。有 CNS 受累迹象时,可有痛觉过度(hyperpathia)的现象出现。闪烁扫描时常见关节周围矿质脱失,表现为迟延期摄取增多,特别是临床周密检查有营养性改变出现时。虽然患肢动用少能使营养性改变加剧,但经过一定时间,常发展为肢体发凉,毛、甲有萎缩性改变。交感阻滞出现的反应虽能支持诊断,但作用有限。因为 CRPS 时,与交感无关的疼痛,也能引起同样改变。现有交感阻滞技术都不是高度选择性的,假阳性和假阴性结果都能发生。

治疗

一般都认为:起病后,有效治疗开始晚,会影响到预后。伤害感受器(nociceptor)冲动源源不断输入

CNS(常为矫形和神经病因性)就能引起症状,如能发现并予治疗,CRPS 是可能消失的,特别是病情完全可逆时。

CRPS 还很少见到设计良好的临床治疗试验,前瞻性检验的循证治疗方案还不存在。但一般认为最重要的是限制患肢活动、理疗并佐以充分镇痛。还有一点共识,即间隔短暂的多次交感神经阻滞可能收到戏剧性效果,甚至可获治愈。但治疗转归一般还是令人失望,很多人症状持续,功能丧失。现已证实,CRPS 症状的确可以向其他肢体自动蔓延,在看似治疗成功数年后,症状又可复发。CRPS 蔓延和复发的原因仍未明了。要避免极端攻击性和侵袭性疗法,而多选择姑息性多学科联合疗法,配合理疗,药物,咨询,教育,局部麻醉神经阻滞等。交感神经切除术(sympathectomy)及其他破坏性手术,有时是使症状更为加剧而不是减轻。需要装置永久硬件的技术,如鞘内泵(intrathecal pumps)和脊髓刺激器(spinal stimulators)等,只有对引起疼痛的可逆性病因做过全面深入的诊断检查,并以比较保守的疗法充分试治后,才能考虑。

纤维肌痛综合征

纤维肌痛综合征(fibromyalgia syndrome)在全民中流行率估计高达 1%。病因仍未洞悉。目前美国风湿病学会对纤维肌痛综合征的分类,要求疼痛分布须涉及躯体两侧,包括腰上和腰下。疼痛存在至少须达 3 个月以上。压痛点检查阳性,已知 18 个部位中至少应达 11 处。实验室检查无特异性改变。75% 以上病人还有清晨僵硬、慢性疲劳和睡眠失常等症状。本病最常见于 20 ~ 40 岁的妇女。

有关纤维肌痛综合征的病因,设想不一。肌肉组织学、代谢、肌力和功能方面改变也不稳定。有些学者通过 P 物质水平、5-羟色胺、生长因子、*N*-甲基-D-天冬氨酸受体和实验性疼痛模型的研究,已对主要问题是否是中枢神经系统的广泛过敏一事提出质疑。神经内分泌研究则试图把纤维肌痛症状与应激生理反应失常联系起来。

治疗

现有治疗包括非药物疗法如以运动为基础的治疗项目和认知-行为疗法。三环类和选择性 5-羟色胺复摄抑制型抗抑郁剂曲马多(tranadol),以及环苯扎林(cyclobenzaprine)都已做过前瞻性研究,认为有效,●而泼尼松和非类固醇抗炎药则都已肯定不能使疼痛和功能改善。需要注意的是:在持续 6 个月的试验中,疗效减低的是活性药物还是安慰剂,触发点注射对局限性肌筋膜疼痛看起来优于广泛性纤维肌痛症。

肌筋膜痛综合征

肌筋膜痛综合征(myofascial pain syndrome)常见。有些作者是用于原因不明性广泛疼痛,从而混淆了与纤维肌痛综合征的区别。此术语最好是用于局部(区域性)筋骨痛性病变。很多是运动或使用过度性损伤的慢性期,可能同时伴有隐匿的关节或韧带变性。体检应能发现可使疼痛再现的触发点("扳机点",trigger points)。

治疗

治疗应由理疗开始,主要如改善机械性能,预防再损伤,促进全身和局部性修复,以及触发点的非介入性治疗等。药物和触发点注射只能认为是辅助性治疗。有些专家认为阿片类、抗焦虑药和肌肉松弛药皆应完全杜绝。

A 级论证文献

❶Rowbotham M, Harden N, Stacey B, et al. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: A randomized controlled trial. JAMA, 1998, 280: 1837 - 1842.
加巴喷丁治疗疱疹后神经痛的随机试验。

❷Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, et al. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: A randomized, placebo-controlled trial. Neurology, 2002, 59: 1015 - 1021.

随机安慰剂对照试验证明:阿片类与抗抑郁剂治疗疱疹后神经痛都有效。
❸Kingery WS. A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndromes. Pain, 1997, 73:123 - 139.
前瞻性临床对照试验证明三环类和曲马多及环苯扎林等,治疗末梢神经病性疼痛和复合性区域性疼痛综合征有效。

推荐阅读

Loeser JL (ed). Bonica's Management of Pain. 3rd ed. Philadelpllia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
疼痛治疗专著。
Rowbotham MC, Petersen KL. Zoster-associated pain and neural dysfunction. Pain, 2001, 93:1 - 5.
有关带状疱疹和疱疹后神经痛的优秀综述。

(王贤才 译;曹邦清,袁梅琴 校)

第 428 章
头 痛

F. Michael Cutrer
Michael A. Moskowitz

头痛(headache)是极常见症状,不但基层保健医生经常面对此症,几乎所有内、外科专业医务人员都能接触到这样的病人。90%以上居民在其有生之年,至少经历过一次某种类型的头痛。由于头痛极为常见,因此对其作为一种症状的潜在重要性,有时反倒估计不足。虽然头痛可能是轻微外伤或热病引起的,但也可能是中枢神经系统疾病所致而潜含生命威胁。所幸复发性和慢性头痛病人,大多都是一种原发性头痛病变,而无不祥内在病因。这点虽是令人欣慰的,但是未能鉴定具体病因,并不能使病人的痛苦减轻,经济损失也不会因之而减少。

病理生理

头痛表明进入头部血管(主要是脑膜或大脑血管)的初级传入纤维的激活,进入这些组织的伤害感受纤维(nociceptive fibers),来自三叉神经节(第一分支)内的假单极神经元,有些可能来自颈上神经节。激活这些纤维的刺激很不一致,从肿瘤的直接机械性牵引至中枢神经系统感染或蛛网膜下腔出血时的化学性刺激。所谓**继发性头痛症**时,头痛是由某种可鉴定的结构性或炎症性病因所致。治疗原发性病变,头痛常亦缓解。但绝大多数慢性头痛,都是“原发性头痛症”,如偏头痛和紧张性头痛时,体检和实验室检查一般皆正常。在未发现确切病因的情况下,三叉神经对偏头痛的激活方式成为争论的热点。传统理论主要是以下两种观点:一是根据 Harold Wolff 及其同事的研究提出的**血管病因说**,认为先兆症状是颅内血管收缩引起的,头痛则是由于颅血管的反冲性扩张和充胀以及血管周围伤害性轴突的激活。此说是根据以下观点提出的:(1)很多病人在偏头痛发作期间颅外血管充胀、搏动,提示颅血管可能从中起到重要作用;(2)刺激清醒病人颅内血管,能引起同侧头痛;(3)可使血管收缩的药物如麦角碱类可使头痛缓解,而扩血管药如硝酸盐类则可促其发作。另一理论是**神经病因说**,肯定脑是偏头痛发动机,认为任何人对偏头痛发作的易感性,其实是反映脑固有的发作阈,因此偏头痛时的血管改变是发作的结果而非病因。持此说者提请人们注意:偏头痛发作时,常伴有一系列神经性症状,包括局灶性(先兆性)和植物性(前驱性)症状,是不能以单一神经血管分布区内的血管收缩来解释的。两项传统理论,也许都能说明偏头痛和其他原发性头痛症的某些病理生理。实际上,近来的影像研究(磁共振成像〈MRI〉和正电子发射体层摄影〈PET〉)和遗传学研究都证实:偏头痛及相关头痛类病变,都是神经血管调节紊乱引起的。

近来的临床和实验研究提示:虽然通常是浑然不觉的,但脑是能使脑膜中的三叉神经纤维激活或致敏(直接或间接)的。有视觉先兆的偏头痛可由脑内改变引发,即其一例。偏头痛发作时的影像检查提示皮质抑制样现象扩散是偏头痛视觉先兆的发生机制。视觉先兆开放数秒钟内,皮质视区受累区内去氧血红蛋白水平即已减低,可知视觉闪烁不可能是缺血引起的。此型偏头痛时,新皮质中的内源性神经生理活动(皮质抑制样扩散),能促使新皮质释出伤害性物质(如钾、质子、花生四烯酸代谢物),进入组织间隙。在 Virchow-Robin 间隙[①]内,释出物聚集的水平,足可使得供应新皮质软脑膜血管周围的三叉神经血管纤维激活或致敏。在稳态情况下,脑不遗余力地保持细

①Virchow-Robin spaces,特指脑血管周围的间隙,内壁为蛛网膜样膜延续而成,外壁为软脑膜的延续。现知此介入性管道与蛛网膜下腔相通。

——译者

胞外环境的稳定,由细胞区间正常释出的离子和递质,都能在胶质和神经元中迅速处置,而使这些离子、递质和神经调节剂水平保持稳定。血管是清除机制的后盾,但正常是无需求助于此的。但在头痛发生前,促使血量减少的相关机制可能促使不同物质释出,阻断处置和灭活,使其细胞外水平增高,正常清除机制则被压抑。释出物可使伤害性无髓小纤维放电或致敏,引发头痛,或使管周传入途径对血源性或其他尚待鉴定因素致敏。偏头痛发生头痛的潜伏期(20～40分钟)即细胞外水平增高超过轴突除极化阈所需时间。单侧头痛常发生在功能失常的半球侧,也符合这个观点。在丛集性头痛(cluster headache)和无先兆的偏头痛研究中,已从下丘脑和脑干嘴侧分别发现血流改变,因此原发性CNS功能失常也可能是这些病变的内在基础。

如上所述,脑就是主电闸,换能器。触发事项如情绪性应激、强光、睡眠过少(或过多)等,影响接受三叉神经配置的脑膜血管相邻脑区的活动,这对易感者足可引起神经生理性改变,而使脑膜纤维受到化学性激活。畏光和恶心呕吐与偏头痛有关,可能是脑膜刺激所致,因为脑膜感染和血液进入蛛网膜下腔时就能发生这样的症状。偏头痛这种发病机制,与现代对疼痛神经生物学与生理学的认识是一致的。但是随着人类和动物实验研究的深入,积累到更多资料,有些细节还会做出修正。总的说来,偏头痛和其他头痛,是遗传和环境因素综合作用引起的。有些是脑本身的,有些则与血管及循环中物质有关。所有病例的疼痛,都是组织面临或实已发生损伤时,三叉神经致敏轴突激活引起的。

原发性头痛症

偏头痛

偏头痛(migraine)是居第二位最常见的原发性头痛症,患病率约为12%。女子明显为多(美国妇女发生率约18.2%,男子6.5%),以工作最繁重的年龄段发生最多,高峰在25～45岁。

临床特征

偏头痛有两类:无先兆偏头痛(过去称为普通偏头痛),约见于85%病例;有先兆偏头痛(过去称为典型或经典型偏头痛),约见于15%病例。无论有无先兆,偏头痛病人在头痛发作前24～48小时,都可有前驱症状,如活动增多,轻度欣快感,嗜睡,抑郁,渴望某些食品,液体潴留,呵欠频作等。前驱症状不可与偏头痛先兆混为一谈,后者是偏头痛发生1～2小时前出现的短暂局灶性神经功能失常,可于60分钟内消失。先兆症状有不同类型。在某一特定先兆内,即可发生一种以上症状类型。典型先兆症状包括同名(偶为单眼)视觉障碍,典型表现为扩张性暗点,边缘闪烁;一侧感觉异常或麻木,常累及肢体远端或面部口周区;单侧软弱;语言障碍等。有时先兆症状限于脑干,表现如眩晕、构音困难、耳鸣、波动性耳聋、复视、两侧软弱、共济失调、两侧感觉异常、意识水平减低等。**基底(动脉性)偏头痛**(basilar migraine)是指以脑干症状为主的偏头痛。需要指出:这些症状也可见于焦虑和通气过度时。很多病人的基底性发作都还伴有更典型的偏头痛症状。原属典型发作的无先兆偏头痛,常有头昏出现。还可能发生两侧感觉异常并有焦虑及呼吸亢进。

无论有无先兆,偏头痛头痛期的发作情况皆相似,一般是4～72小时的单侧中至重度搏动性头痛,可因常规性体力劳动而加剧,伴有恶心、畏光、畏声。**复杂性偏头痛**(complicated migraine)或**先兆延长的偏头痛**(migraine with prolonged aura)指症状持续1小时以上但不到1周的偏头痛发作,但在此期间神经系统影像检查仍正常。如症状持续1周以上,或神经影像检查已有改变,则可能为偏头痛性脑梗死(migrainous infarction)。通常是在固定性先兆症状时发生的。

偏头痛持续状态

虽经治疗偏头痛发作仍持续72小时以上,即属偏头痛持续状态(status migrainosus)。但在此期间,也可能有不到4小时(不包括睡眠)的无痛期。偏头痛持续状态一般与长期应用镇痛剂有关,可能须住院做解毒治疗。

遗传学

偏头痛者亲属中,偏头痛发生率比预期为高。从一般居民中所做一份大规模家系研究发现:偏头痛者亲属中的偏头痛发生风险3倍于对照组,而且双胎集

中登记资料都表明同卵双生的偏头痛同病率(concordance rate)高于异卵双生。一份包括单卵双生2500人和异卵双生5000人的大规模研究指出:偏头痛易感性约40%~50%来自遗传。虽然人们普遍认为偏头痛当属常染色体显性遗传,但分离研究(segregational analysis)未能确定任何单一遗传方式。过去几年中,通过连锁分析,又从家族中发现几个新的偏头痛易感基因。这些新的多态性位点,较常见类型偏头痛是在染色体1(19p13),6(6p12.2-21.1),X(Xq24-28),4(q24);非常见亚型在染色体19(p13)和1(q21-23;1q31)(讨论见后)。

家族性偏瘫性偏头痛

家族性偏瘫性偏头痛(familial hemiplegic migraine)特异基因座的确定,也许是迄今为止最有说服力的遗传证据。家族性偏瘫性偏头痛为一常染色体显性病变,特征为偏头痛发作的先兆期有短暂偏瘫出现。这种罕见偏头痛亚型患者中,50%已发现与染色体19p13上*CACNL1A4*基因点突变有关。以后又从本病的一些家族中,发现染色体1q31的另一遗传突变,说明遗传异质性(genetic heterogeneity)。但除病变可在19p13标出的病例有小脑萎缩外,受累家族有无该异常基因,亦未见有何不同。缺陷基因编码的脑特异性P/Q钙通道α1-亚单位,与人类整个大脑的神经递质释出与表达关联。突变型通道显示去极化致其钙内流增加,而去极化不能使非突变型通道开放。但开启和关闭运作以毫秒计的通道缺陷如何引起持续性神经缺失和偏头痛,则仍无所知。

治疗

偏头痛的治疗包括非药物和药物性。**非药物性治疗**包括行为调整,避免触发因素(如特定食品及食物添加剂、强烈气味、眩光等),饮食规律,适当的睡眠形式等。其他可使环境应激效应减轻的措施,如生物反馈,放松训练、合理的运动疗法、自行催眠、超脱静坐①等,有时亦有助益。

偏头痛的**药物治疗**包括缩短发作或减轻头痛程度的顿挫疗法(abortive therapy),如发作次数不多亦无并发症,则顿挫疗法常已足够。如偏头痛造成的病休每月达3日以上,可能即需预防疗法以减少发作次数,其次是减轻发作程度。但在发作时服用预防性药物一般已无何功效。而用于发作时治疗的药物,在防止今后发作上又作用甚微。每周服用镇痛剂3日以上(包括非处方止痛药),可使头痛发作次数增多,程度加重。有些病例虽然不断增加预防药或镇痛剂,仍由间歇性偏头痛发展为每日发生的剧烈头痛。只有非类固醇抗炎药(NSAID)和麦角胺既可用于发作,亦可用于预防。

应根据病人症状轻重,以适当方式进行不同治疗。**轻型发作**可以简单镇痛剂如对乙酰氨基酚(acetaminophen)(建议量650~1000 mg)或NSAID如阿司匹林900~1000 mg;布洛芬(ibuprofen)1000~1200 mg;萘普生(naproxen)500~825 mg;酮洛芬(ketoprofen)100~200 mg等。妊娠期间轻至中度发作亦可用扑热息痛治疗。**中度头痛**对乙酰氨基酚、半乳糖二酸异美汀(isometheptene mucate)(弱缩血管剂)和二氯醛比林(dichloralphenazone)(弱镇静剂)联合应用,可能收效。发作不多的中至重度头痛,可用巴比妥盐布他比妥(butalbital),并佐以咖啡因、阿司匹林或扑热息痛。口服阿片类药物,对慢性复发性原发性头痛作用不大,应列于备用疗法如NSAID以及5-羟色胺激动剂二氢麦角胺(dihydroergotamine)、舒马曲坦(sumatriptan)等之后。但对孕妇和严重血管病患者,可能只有做此选择。即使如此,亦须审慎行事,用药前,应将应用阿片类药物的风险,包括反冲性头痛(rebound headache)和依赖性,向病人说明。

近十年来,又开发出一些新的缩血管药物。现在有很多有缩血管作用的流产药,但高血压未被控制和有冠心病史的病人不能给予任何这类药物。中至重度发作时,可在院外口服或鼻内应用5-羟色胺制品如5-$HT_{B/D}$受体激动剂舒马曲坦(25~50 mg口服,20 mg鼻内,6 mg皮下注射),二氢麦角胺(1~2 mg鼻内);近来又有第二代舒马曲坦样药物如那拉曲坦(naratriptan),佐米曲坦(zolmitriptan),利扎曲坦(rizatriptan)等,作用机制皆与舒马曲坦相似,但可能显效较快,对冠状动脉的缩血管作用较小。麦角胺(ergotamine)是沿用最久的抗偏头痛药。如果病人能耐受此药治疗伴随的恶心和末梢血管收缩,则是可能收效的。头痛发作早期用药,最为有效(2 mg舌下,1~2 mg口服)。麦角胺治疗可能发生的问题包括由于用药过度引起的每日慢性头痛;极度过量时,可能发生坏疽样麦角中毒。

发作极重病例有时须在急诊室静脉或肌肉注药

①meditation,印度教默诵经文使人精神放松以求解脱的方法。——译者

治疗。二氢麦角胺是可供注射的氢化麦角,对末梢动脉的收缩作用低于麦角胺,即使已在发作中,一般亦可收效。二氢麦角胺皮下及静脉注射皆可。静脉注射时,致恶心作用虽比麦角胺小,但静脉注前仍须给予止吐剂。哌替啶(度冷丁)(meperidine)为阿片类镇痛剂,常用于肌肉注射,特别是与止吐剂联合应用,治疗严重偏头痛发作。由于已有其他备用疗法,因此注射阿片类药物应只限于发作严重而次数不多,其他疗法又有禁忌的病例。近来发现的三叉血管神经上 $5\text{-}HT_{1D}$ 和 $5\text{-}HT_{1F}$ 受体结合蛋白,可能开发出下一代偏头痛顿挫疗法药物。

血管活性顿挫剂治疗无效或有禁忌的病人,严重或持续偏头痛发作可用静脉注射精神抑制剂,如氯丙嗪10 mg静注,如无效,1小时后可再给1剂。[1]此药静注有时发生低血压,可在静注前,先为静脉输注生理盐水500 mL,以事防范。或以丙氯拉嗪(10 mg 5分钟注入)静脉注射,无需先注生理盐水,但30分钟后尚须再补1剂。

预防

一般在以下情况时建议预防疗法:每月因头痛而使工作或日常活动受限3日以上;头痛伴随的症状甚重或持续时间甚长;既往偏头痛曾伴有并发症(如脑梗死)。预防疗法大多是经验性的,目前所用药物都是为治疗其他疾病开发的,用于此途实属意外发现。食欲增加和体重增加,是大多数预防药物的常见副作用。治疗应由小量开始,缓渐增量,至使头痛减轻或副作用出现。通常以下述1~5类药物为1线药物,发生严重副作用的可能性较小或较轻。

预防性药物现有以下7类:

1. β-肾上腺素能阻断剂:普萘洛尔(propranolol)(40~240 mg),阿替洛尔(atenolol)(50~150 mg),噻吗洛尔(timolol)(20~60 mg),纳多洛尔(nadolol)(20~80 mg),美托洛尔(metoprolol)(50~300 mg)。
2. NSAIDS:阿司匹林(1000~1300 mg),萘普生(naproxen)(480~1100 mg),酮洛芬(ketoprofen)(150~300 mg)。
3. 三环类抗抑郁剂:阿米替林(amitriptyline)(10~120 mg),去甲替林(nortriptyline)(10~75 mg)。
4. 钙通道拮抗剂:维拉帕米(verapamil)(120~480 mg),氟桂利嗪(flunarizine)(5~10 mg)。
5. 抗惊厥剂:双丙戊酸钠(divalproex sodium)(750~1000 mg),加巴喷丁(gabapentin)(900~1800 mg),托吡酯(topiramate)(100~400 mg)。
6. 5-羟色胺能药:美西麦角(methysergide)(4~8 mg),赛庚啶(cyproheptadine)(8~20 mg)。
7. 单胺氧化酶抑制剂:苯乙肼(phenelzine)(30~60 mg)。
8. 血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂:坎地沙坦(candesartan)(16 mg)。

遗憾的是:有关偏头痛预防疗法的比较资料还很少见到,因此,决定选择哪种药物,主要是根据医生对一种以上药物的应用经验和共存疾病对现有一种以上抗偏头痛治疗的适应或禁忌情况。

丛集性头痛

丛集性头痛(cluster headache)比紧张性头痛和偏头痛都少见得多,一般人口每1000人中约有0.4~2.4例。与偏头痛者不同,丛集性头痛病人一般是因发作时疼痛剧烈而来就医的。因此医生遇见丛集性头痛的机会,比由其发生率预期的要多。男子发生比女子为多(男女之比为6:1),一般于年届30~60岁时开始。丛集性头痛虽可因妊娠而终止,但是像偏头痛一样,发作很少与月经有关。

临床表现

丛集性头痛为单侧复发性眶部、眶上或颞部头痛,常伴有同侧自主神经病征,如结膜充血、流泪、鼻溢、鼻充血、睑下垂、瞳孔缩小、眼睑浮肿、面部出汗等。发作持续15分钟至3小时,发作次数不一,少到隔日1次,多至每日8次以上。因症候出现的成簇聚集而得名,即一段时间里,头痛多次发作,持续数周至数月,以后为数月或数年的无头痛发生的缓解期。约10%病例是慢性症状而无缓解。在头痛丛集期,发作常暂呈周期性,每天几乎都在同一时间发生。在头痛丛集期间,少量接触硝酸盐及乙醇等物,即可引起急性发作。

发生机制

从集性头痛病因不详。像其他血管性头痛一样,

估计也是最终通过对三叉血管系统的激活而发生的。完全形式的丛集性头痛，表现为三叉神经第1和第2支分布区疼痛、交感神经功能失常（Horner 综合征）、交感性激活（前额和面部出汗）和副交感神经激活（流泪和鼻充血）。以上病征的最好解释是位于三叉神经眼支和上颌支纤维与颈上及蝶腭神经节投射会聚处的单个病变。该丛位于海绵窦内，已从某些丛集性头痛患者中，发现海绵状颈动脉狭窄。急性丛集性发作时对血流所作 PET 功能影像检查发现：头痛侧下丘脑下部有血流增加区，这与很多病人反映的丛集性头痛的临床周期性是符合的。

遗传学

单卵双生中丛集性头痛同病率增高，对丛集性头痛病人亲属所做研究发现：发生率比随机预期高出13倍。

治疗

丛集性头痛期间，以宽松面具吸氧（100%），每分钟8升速率吸入15分钟，治疗急性发作有效，特别是对50岁以下发作性丛集性头痛病人。氧气治疗有效病例，一般在10分钟内即可收到效果。吸氧不会引起恶心，冠心病及末梢血管病患者无需禁忌。酒石酸麦角胺（ergotamine tartrate）是治疗丛集性头痛的经典药物，很多病人都能充分耐受，并能收效。舌下用药因吸收快，故一般比口服为优。鼻内应用二氢麦角胺，可使丛集性头痛减轻，但不能缩短其发作时间。皮下注射舒马曲坦（6 mg），常能使急性丛集性头痛缓解，多数病人注射后15分钟内，疼痛及结膜充血皆可减轻。但在丛集性头痛患者中居大多数的中年男子，发生冠心病的风险亦在增加。对他们而言，缩血管药如麦角胺及舒马曲坦等，皆应慎用。

酒石酸麦角胺在很多年间都是唯一可用的预防药，每日2～4 mg 口服或直肠坐入，皆能收效，并能充分耐受。麦角衍生物美西麦角（methysergide），约对70%发作性病例有效。但长期应用，有可能发生腹膜后、胸膜或心包纤维化的严重副作用。因为丛集性头痛病人所需治疗一般不到2～3月，故美西麦角用于这类病人，比用于偏头痛实更安全。碳酸锂在20项以上开放性临床试验中治疗慢性丛集性头痛皆有效验，用于发作型病例亦可收效。但因中毒和治疗量间相差不大，故末剂投予后12小时，务须注意监测血清锂水平。常用治疗范围0.3～0.8 mmol/L，但更低水平亦有治疗作用。NSAID 和噻嗪类利尿剂可使血清锂水平增高。碳酸锂每日平均水平600～900 mg，应根据血清锂水平，精密调控。维拉帕米用于丛集性头痛的预防，常能收效。与其他预防性药物比较，副作用相对为少。还有一项双盲试验发现其效验与锂剂相当。预防性用药剂量一般逐渐抽减，约于复发性丛集性头痛停止后3～6周内停用。皮质类固醇亦常用于发作性和慢性丛集性头痛的治疗，虽然它们的疗效主要是由开放试验提示的。泼尼松（prednisone）常用量为60～80 mg/d，1周后抽减，再经2～4周停药。

紧张型头痛

紧张型头痛（tension-type headache）是最常见的原发性头痛症，生平有过此症的人，自30%～78%不等。紧张型头痛女多于男，以年届20岁时开始居多。随着年龄的增长，无论男女发生率都在下降，社会经济因素对发病风险无影响。虽然尚未在孪生子中作过研究，但遗传因素不像偏头痛和其他型头痛时突出。

病理生理

紧张型头痛尚未充分了解，亦无法提出一项或单纯性病理生理解释。有一种模型的头痛被看作是血管、肌筋膜和肌肉的伤害性信号向脑干神经元的输入，与下行性脊上调节的综合结果。以上3种因素的相对重要性不仅因人而异，同一病人不同发作期亦可有别。

临床表现

紧张型头痛有发作性和慢性两种类型，治疗效应不一，病理生理可能也不相同。二者都不一定有颅周肌痉挛和压痛。发作性紧张型头痛为实发的紧缩性压迫性（束带样）双侧性轻至中度头痛，持续数分钟至数日不等。紧张型头痛不会因常规体力劳累而加重，亦不伴有恶心，但可能有畏光和惧声情形。慢性型病例每月至少头痛15日。

治疗

发作性紧张型头痛，单纯镇痛剂如扑热息痛(650～1000 mg)即常能收效，NSAID亦可，如阿司匹林(900～1000 mg)、酮洛芬(12.5～75 mg)、布洛芬(200～800 mg)、萘普生(250～500 mg)等。更重的发作性紧张型头痛，可用更大剂量NSAID，或以含异美汀半乳糖二酸(isometheptene mucate)或布他比妥(butalbital)的药物联合治疗。常用镇痛剂可使头痛次数增加，因此每周规律性用药3日以上的情况，须加审慎。慢性紧张型头痛有时亦须预防性治疗。三环类抗抑郁剂可使发作的频次减少，疼痛减轻，阿米替林为首选药物。但阿米替林有镇静性，并有口干及其他抗胆碱能副作用，使其应用受到限制。为防止这些副作用，可由小剂量(10 mg)开始，睡前服药，缓渐增加至达满意效果，或出现不能耐受的副作用。多塞平(doxepin)、马普替林(maprotiline)和氟西汀(fluoxetine)等抗抑郁剂，用于慢性紧张型头痛有时亦可收效。

慢性日常性头痛

任何头痛每月发生15日以上至少历时1月，皆可称为**慢性日常性头痛**(chronic daily headache)。按此定义，临床几种很不相同的综合征，皆可归入此类，如丛集性头痛，持续性半头痛(hemicrania continua)①、慢性阵发性半头痛、慢性紧张型头痛等。但通常是把慢性日常性头痛限于较小范围，即指每日或几乎每日发生(每周4日以上)的头痛，兼有偏头痛和紧张型头痛特征，并常有(但非一概如此)镇痛剂服用过多的情况。头痛专科门诊中大部分病人都符合这些条件，往往是最难治疗的头痛病人。典型慢性日常性头痛病人是年届30～40岁妇女，从十多岁起，就有发作性偏头痛或紧张型头痛史。经过数月至数年，患者头痛程度和频次逐渐增加，以致很少有连续无痛时间。头痛常有两型。比较常见的一种是轻至中度压迫性或轻度跳痛性头痛，轻度畏光或惧声响，但不伴有恶心和呕吐。这些较轻的头痛，发作时间不一，从数小时到经常性不等。在此基础上，还可发作加剧，多则每周3次，少则每月一两次。发作较重时常为跳痛性(但非一概如此)，并可伴有恶心、畏光、惧声，有时还有呕吐。严重发作前，可有偏头痛性先兆。抑郁及焦虑亦极常见。患者每日常服镇痛剂一次以上，有时是试图防止头痛。偏头痛成分突出的慢性日常性头痛，称为**变异型偏头痛**(transformed migraine)。如头痛不以前驱性偏头痛或紧张型头痛开始，而是带有很多紧张型头痛特征，则常称为新发日常性持续性头痛。慢性日常头痛常伴有其他阵发性症状，对患者的困扰亦常与头痛相当。这些症状如头晕(眩晕性和非特异性)、耳鸣、极度声响恐惧、波动性疲惫或情感异常甚至有人格解体(depersonalization)的感觉。现在还不清楚这些症状是否是内在偏头痛或某种情感障碍的部分表现。

用药过度是慢性日常性头痛最常见的加剧因素，停止滥用，常使情况好转。最常滥用的药物有布他比妥(butalbital)合剂、麦角胺、与NSAID或对乙酰胺基酚联合服用的含咖啡因镇痛剂等。但慢性日常性头痛亦可在未用药情况下发生，停服镇静剂也不是都能使病情好转。

较少见的原发性头痛综合征

慢性阵发性半头痛

慢性阵发性半头痛(chronic paroxysmal hemicrania)为罕见综合征，它有很多丛集性头痛的特征，如头痛剧烈，位于单侧眶或颞部，并有自主神经征(如结膜充血、流泪、鼻溢)等，亦与头痛同侧。但发作病程(5～20分钟)比丛集性头痛短，而发生频次则较多(每日一般5次以上)。此症女性较多，吲哚美辛(indomethacin)(150 mg/d或更低)治疗有效。

持续性半头痛

持续性半头痛(hemicrania continua)是罕见头痛综合征，为经常性一侧中至重度头痛，在此基础上，还可发生短暂锐利刺痛，此时疼痛并不更显加剧，部位亦相似。

良性咳嗽性头痛

良性咳嗽性头痛(benign cough headache)是咳嗽或其他Valsalva运动后发生的重度双侧性头痛，为一

---

①hemicrania，国内亦作“偏头痛”，但它与有特定含义的“migraine”不宜混为一谈，故本书对“hemicrania”译作“半头痛”。
——译者

良性病变,约90%病例吲哚美辛治疗皆有效。但诊断良性咳嗽性头痛须以MRI排除结构性损害,因为咳嗽头痛有时是颅后窝肿瘤及Arnold-Chiari畸形(基底压迹综合征)引起的。

劳累性或情欲性头痛

有些病人可因劳累或不同类型运动而引发两侧搏动性或压迫性头痛,持续数分钟至48小时。还可在性活动中发生头痛,包括性交和手淫(后者发生较少)。这样的头痛一般由两侧非搏动性头痛开始,随着性兴奋的增加则加重,而于性欲高潮时发展至极。劳累性及情欲性头痛(exertional and orgasmic headache)都可在无颅内病变时发生,但也有少数病例的交媾性头痛可能与未破裂的脑动脉瘤有关。故动脉瘤的可能性须予排除。有时在计划劳动前,注射麦角或吲哚美辛,可以防止劳累性头痛的发生。

睡眠性头痛

睡眠性头痛(hypnic headache)是老人中的一种罕见原发性头痛综合征(起病年龄平均60岁以上)。持续15~60分钟,患者往往在每夜同一时间被头痛惊醒,有些方面与丛集性头痛相似,不同的是:睡眠性头痛更为弥漫性,常为双侧性和搏动性,亦无丛集性头痛时的自主神经症状。鉴别诊断包括颞动脉炎和肿块性损害。经影像检查和血沉(ESR)排除器质性病变后,可用小剂量锂剂(每晚30 mg)或咖啡因治疗,可获缓解。如头痛又发,可小心上调剂量。但老年病人应用锂剂须加审慎,特别是有脱水、肾病和在利尿剂和NSAID治疗期间。

继发性头痛症

头痛可能是很多中枢神经系统和全身性病变的起始症状(继发性头痛的鉴别诊断见表428-1)。很多病变本书其他篇章中已有详述。本章将对少数慢性头痛最为突出的病变,稍加阐述。

巨细胞动脉炎

巨细胞动脉炎(giant cell arteritis)(颞动脉炎,temporal arteritis;第285章)是颞动脉分支的血管炎。最常见于60岁以上老人,可因睫状后动脉或视网膜中央动脉肉芽肿性闭塞而迅速导致永久性失明。提示颞动脉炎的征象是眶或额颞部头痛,为持续性钝痛,

表 428-1

继发性头痛症
与颅血管病变有关的头痛
蛛网膜下腔出血
脑、硬脑膜外、硬脑膜下血肿
未破裂血管畸形
动静脉畸形
囊状动脉瘤
颈动脉或椎动脉管壁剖离(夹层形成)
颈动脉痛
脑动脉内闭塞
静脉血栓形成
动脉高血压
与颅内非血管病有关的头痛
颅内肿瘤
癌性脑膜炎
高/低压性头痛
炎症性病变
颞(巨细胞)动脉炎
Tolosa-Hunt综合征
颅内结节病
Wegener肉芽肿病
颅内感染
急性脑膜炎
脑膜脑炎
脑脓肿
与系统性病变有关的头痛
药品有关头痛:接触和戒断
系统性感染:病毒,细菌,螺旋体等
代谢紊乱
缺氧,高原病,睡眠性呼吸暂停
碳酸过多
低血糖
透析
与脑神经病有关的头、面疼痛
三叉神经病
神经痛
三叉神经痛
舌咽神经痛
枕神经痛
带状疱疹
与其他颅结构有关的头、面疼痛
青光眼
鼻窦炎
颞颌关节痛
牙痛
颈部异常

表 428-2

药毒所致头痛

急性接触后	
乙醇	吲哚美辛
两性霉素 B	谷氨酸钠
阿奇霉素	硝苯地平
一氧化碳	硝酸盐/亚硝酸盐
西咪替丁	昂丹司琼(呕复宁)
可卡因/"摇头丸"	苯乙胺
达那唑	雷尼替丁
双氯芬酸	利血平
双嘧达莫	酪胺
雌激素/口服避孕剂	噻吗洛尔眼药
氟康唑	维拉帕米
长期服用戒断后	
乙醇	
巴比妥盐	
咖啡因	
麦角胺	
阿片类镇痛剂	

并时有搏动感;气温低时疼痛加剧;咀嚼时颌或舌痛("颌疲软",jaw claudication);伴有体质性或筋骨性症状如体重减轻、贫血、风湿性多肌痛;肝功能试验改变;视力减退,视野缩小,视乳头苍白或肿胀,视网膜斑片状出血(前部缺血性视神经病,anterior ischemic neuropathy)或视网膜苍白和樱红斑(视网膜中央动脉梗塞)。

一切可疑病例皆应做血沉(ESR),95%病例皆加快。确诊须作颞动脉活检,可于启用类固醇治疗后48小时内取材。如诊断存疑,应立即给予皮质类固醇,以防失明;一侧失明后,常继以另侧(75%病例皆为双眼失明)。

治疗

血沉加快病例,应即静注甲泼尼龙(methylprednisolone)500~1000 mg 每12小时1次,共48小时。继以泼尼松口服,每日80~100 mg,共14~21日,再以12~24月时间缓渐减量。应根据ESR测定结果,决定减量快慢。

毒品性头痛

很多类型毒品,开始接触及戒断时皆可发生头痛(表428-2)。

与颅内压增高相关的头痛

颅内压改变压迫或牵拉脑顶或底部对痛觉敏感的血管、脑膜或神经组织,亦可引起头痛。部位不一,但以双侧性和额颞部头痛最为常见。颅内压增高的病因如肿块性病变害、脑脊液(CSF)循环受阻、出血、高血压脑病、静脉窦血栓形成、肾上腺功能亢进或减退、高原反应、四环素、维生素 A 中毒等。多数病例的颅内压增高原因皆可确定。治疗其内在基础病因,头痛一般即可缓解。

颅内肿瘤

因慢性头痛而来就医的病人,通最常最关注的问题之一是:头痛是否因为肿瘤(第457章)或大血管异常之类占位性病变。所幸绝大多数慢性头痛皆非肿瘤或其他结构性损害所致。脑瘤时的头痛一般为两额钝痛,但肿瘤所在一侧疼痛常更重。头痛性质常更像紧张型头痛而非偏头痛,疼痛中度,并常为间歇性。约半数时间伴有恶心,这种头痛一般镇痛药多无效验。所谓"典型"脑瘤性头痛(即由清晨开始的进行性头痛)其实并不典型。应提高对颅内肿瘤怀疑程度的情况有:视乳头水肿,新发神经缺失征,45岁以后开始发作的长期头痛,曾患恶性疾痛,认知异常,意识状态改变等。

特发性颅内高压

特发性颅内高压(idiopathic intracranial hypertension)(假脑瘤,pseudotumor cerebri)是除颅内压增高外,别无其他 CSF 改变时发生的头痛、视乳头水肿和暂时性视觉症状等综合征。不伴有脑积水,亦未发现其他病因。成人中,女性发生率约为男子8~10倍。典型病例是生育年龄的肥胖妇女,神经影像检查排除肿块性病变后,由腰穿结果(CSF 压力 > 250 mmH_2O①,CSF 成分正常)即可诊断。视野检查常见盲点增大。最终皆可自愈,但一般仍须治疗以减低脑压,预防视力丧失。如无不妥,应采取简单措施如减肥。药物治

①原文为 250 mmHg,当误。 ——译者

疗一般应在其次，如乙酰唑胺(acetazolamide)和呋噻米(furosemide)。主要目的为减少CSF生成。呋噻米为强力袢利尿剂，须同时补钾，并可致低血压。如药物治疗无效，反复腰穿有时亦可收效，但多次腰穿亦不无危险，如腰穿后头痛、脊髓表皮样肿瘤、感染等并发症。如其他治疗皆无效验，手术选择如视神经开窗术(optic nerve fenestration)和CSF脑室-腹腔分流术(ventricular-peritoneal shunting)等亦可考虑。

与颅内压减低相关的头痛

颅内压减低(<50~90 mmH_2O)一般为CSF容积减低所致，常引起搏动性头痛，有时可甚重，可能为脑浮力减低，致使对痛觉敏感的脑膜和血管组织受到牵拉。低压性头痛站立和端坐时常更加剧，卧位可能缓解。可伴有头晕、视觉症状、畏光、恶心、呕吐、出汗等。低压性头痛虽可自发，但以腰穿后发生最为常见。其他可能病因如颅内手术、脑室分流、外伤以及各种系统性内科情况如严重脱水、透析后状态、糖尿病性昏迷、尿毒症、呼吸过速等。如头痛延续甚久，应想到CSF持续逸漏的可能，可作核素脑池造影或CT脊髓造影。腰穿后头痛可能为腰穿针头所致硬脊膜撕裂，CSF逸失过多。腰穿后约10%~30%发生头痛，妇女发生率为男子2倍。头痛可从腰穿数分钟至数小时后开始，可能持续2周。

治疗为皮质类固醇、饮水或摄盐、静脉输液、CO_2吸入、甲黄嘌呤类药物如茶碱(200 mg每日3次)、咖啡因(500 mg静注)、鞘内自体血封补(autologous blood patch)等。

与脑神经病有关的头和面部疼痛

三叉神经痛(trigeminal neuralgia)又称**面部痛性痉挛**(tic douloureux)，一般发生在年龄较大的病人。三叉神经一条以上分支发生的锐利和电击样疼痛，急促的刺痛持续数秒至数分钟。在与痛区完全分离的部位施加刺激，也常能诱导刺痛性冲击波(volleys of jabbing)，其后常继以短暂的反拗期(refractory periods)。40岁以下患者的三叉神经痛，常能找到特异性病因，如髓鞘脱失(多发性硬化，特别是双侧性时)、血管异常或肿瘤所致压迫(骨髓瘤、转移癌、胆脂瘤、脊索瘤、听神经瘤、三叉神经瘤)等。老年病人三叉神经痛患病率为百万分之155，女男之比3:2。年龄较老的患者，三叉神经根常有微血管受压。由于常伴有结构性病变(失髓鞘性或肿瘤性)，故初步检查应包括MRI，以揭示小脑桥脑角和入孔(V_I眶上裂，V_{II}圆孔，V_{III}卵圆孔)。如无结构性病因，一般即为药物治疗，如卡马西平(400~1200 mg)、丙戊酸(500~1500 mg)、苯妥英钠(200~500 mg)、巴氯芬(40~80 mg)或氯硝西泮(2~6 mg)等。启用以上药物，皆须缓渐行事。药物治疗无效时，应考虑微血管减压手术。

舌咽神经痛(glossopharyngeal neuralgia)的特征是迷走和舌咽神经分布区内的阵发性疼痛。疼痛为突发性一侧阵发性痛，为刺痛或短暂持续性(方波)。疼痛最常见部位是耳、舌、颌或咽部或其附近，可因吞咽、谈话、咀嚼、清漱咽喉、打哈欠、品尝辛辣食品或冷饮而被触发。痛后虽常有短暂反拗期，但每日发作仍可在20次以上，患者可因发作而从睡眠中惊醒。该区可在持续性钝痛基础上再发生间歇性疼痛。舌咽神经痛后偶可继以心动过缓、晕厥及心搏暂停或心肌收缩不全(asystole)，可能是舌咽神经及迷走神经强烈输出冲动造成的。舌咽神经痛的常见病因是微血管受压，有时则与脓肿、肿瘤有关。药物治疗与三叉神经痛相似，如缓渐启用卡马西平(400~1200 mg)，加巴喷汀(900~1800 mg)或巴氯芬(40~80 mg)。虽经充分药物治疗仍未收效的病例，微血管减压常能收效。

A级论证文献

❶Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Intravenous chlorpromazine in the emergency department treatment of migraines: A randomized controlled trial. J Emerg Med, 2000, 23: 141-148.
急诊科静脉注射氯丙嗪治疗偏头痛的随机对照试验。

推荐阅读

Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98: 4687 - 4692.
报道由视皮质功能性 MRI 检查发现的偏头痛先兆病理生理机制。

Kaniecki R: Headache assessment and management. JAMA, 2003, 289: 1430 - 1433.
头痛的检查和处理综述。

Snow V, Weiss K, Wall EM, et al. Pharmacologic management of acute attacks of migraine and prevention of migraine headache. Ann Intern Med, 2002, 137: 840 - 849.
偏头痛急性发作的药物治疗及其预防。

Terwindt GM, Ophoff RA, van Eijk R, et al. Involvement of the *CACNA1A* gene containing region on 19p13 in migraine with and without aura. Neurology, 2001, 56: 1028 - 1032.
偏头痛(无论有无先兆)与 CACNA1A 基因有关。

(**王贤才，郭聚甫**；曾汉英，胡镇球，袁梅琴 校)

第 429 章
脊柱、神经根和脊髓的机械性及其他损害

Michael J. Aminoff

脊柱解剖

单个椎骨是以椎间盘(intervertebral discs)分开的,后者在各种体力活动时对脊柱起减震垫(cushion)作用。盘都由称为纤维环(annulus fibrosus)的厚实外纤维部和名为髓核的软质凝胶样内核心部构成。椎体后为椎弓(前为成对的弓根,后为椎板)和横突,包围椎管内的脊髓,后为向后伸出的棘突(图 429-1)。脊旁肌协助对脊柱的支持。

椎间盘本身对疼痛并不敏感,但可因连接椎骨的韧带、关节面、椎骨骨膜、纤维环外层和脊神经根发生疼痛。脊旁肌对疼痛亦敏感,可能是颈或背痛的最常见原因。

椎管内有脊髓以及脊神经和自主神经根,椎管大小除因人而异外,还因不同平面而异。颈段和腰段常较胸段为大。先天性脊椎狭窄时,可因轻微变性或椎间盘脱出而致神经功能失常。颈段和腰段都常有这种狭窄。成人脊髓约于第 1 腰椎水平止于脊髓圆锥(conus medullaris),在此以下,椎管即为构成马尾(cauda equina)的下行神经根所据有。脊髓颈段大致与颈椎椎体水平相当,胸段一般比对应椎体高出 1 ~ 2 水平;腰髓和骶髓多居胸 10 和腰 1 之间。故马尾中神经根须在蛛网膜下腔中下行,再从孔中穿出。由于无颈 8 椎体存在而有颈 8 脊神经段,故 C8 以上神经根从相应椎体之上穿出,其余神经根则是在其相当椎体之下穿出。

脊髓共有 31 对脊神经,颈段 8 对,胸 12 对,腰 5 对,骶 5 对,尾 1 对。每一脊神经皆以前根和后根与脊髓相连。后根纤维主要来自背根神经节,位于后根远侧,即将与前根相连处,一般皆在骨性椎间孔进口内。前根轴突主要来自脊髓前柱和侧柱内细胞。

脊神经通过椎间孔后,很快即分为前、后支。后支供应颈和躯干背部及脊旁诸肌。前支进入躯体前外侧和肢体。构成肢体神经丛的是前支,纤维在此重组为进入肢体的不同末梢神经,臂丛到臂,腰、骶丛至下肢。

任何感觉或运动性缺失形式,皆有助于脊髓和神经根病变的定位。所谓**肌节**(myotome)是指同一脊髓段神经支配的肌组。多数肌肉都属于 1 个以上肌节,因为它们一般都是由两个以上相邻脊髓节段和神经根支配的。所谓**皮节**或**皮区**(dermatomes)则指一个神经根的支配区。但相邻皮节也有很大重合。皮肤节段性(皮节性)和末梢神经配置的差异见图 429-2。

颈和背痛

颈及背部疼痛是内科最常见就诊病因之一,但一般都为时不长,对症治疗即可收效。大多数急性颈或

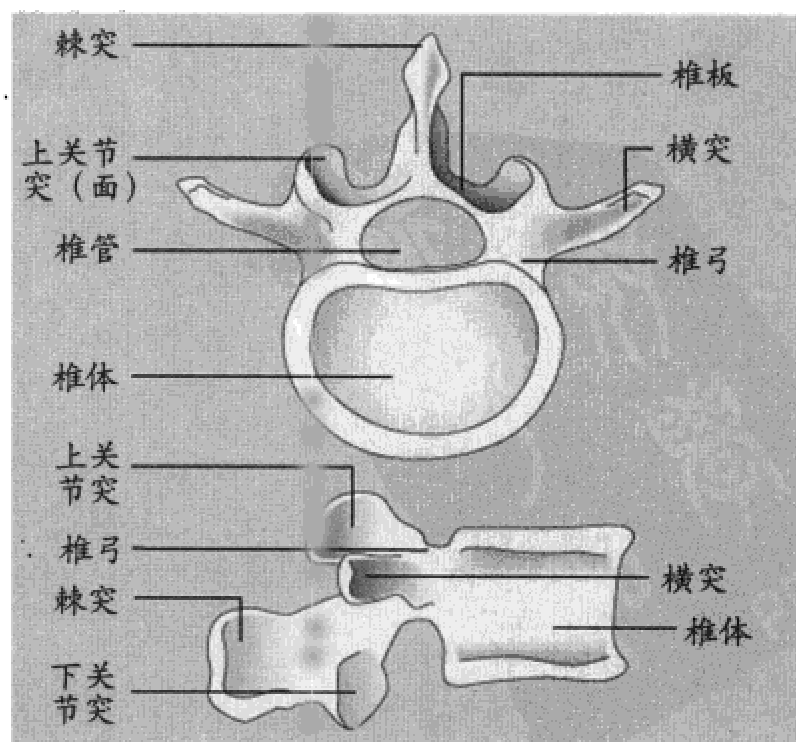


图 429-1 正常椎骨解剖。

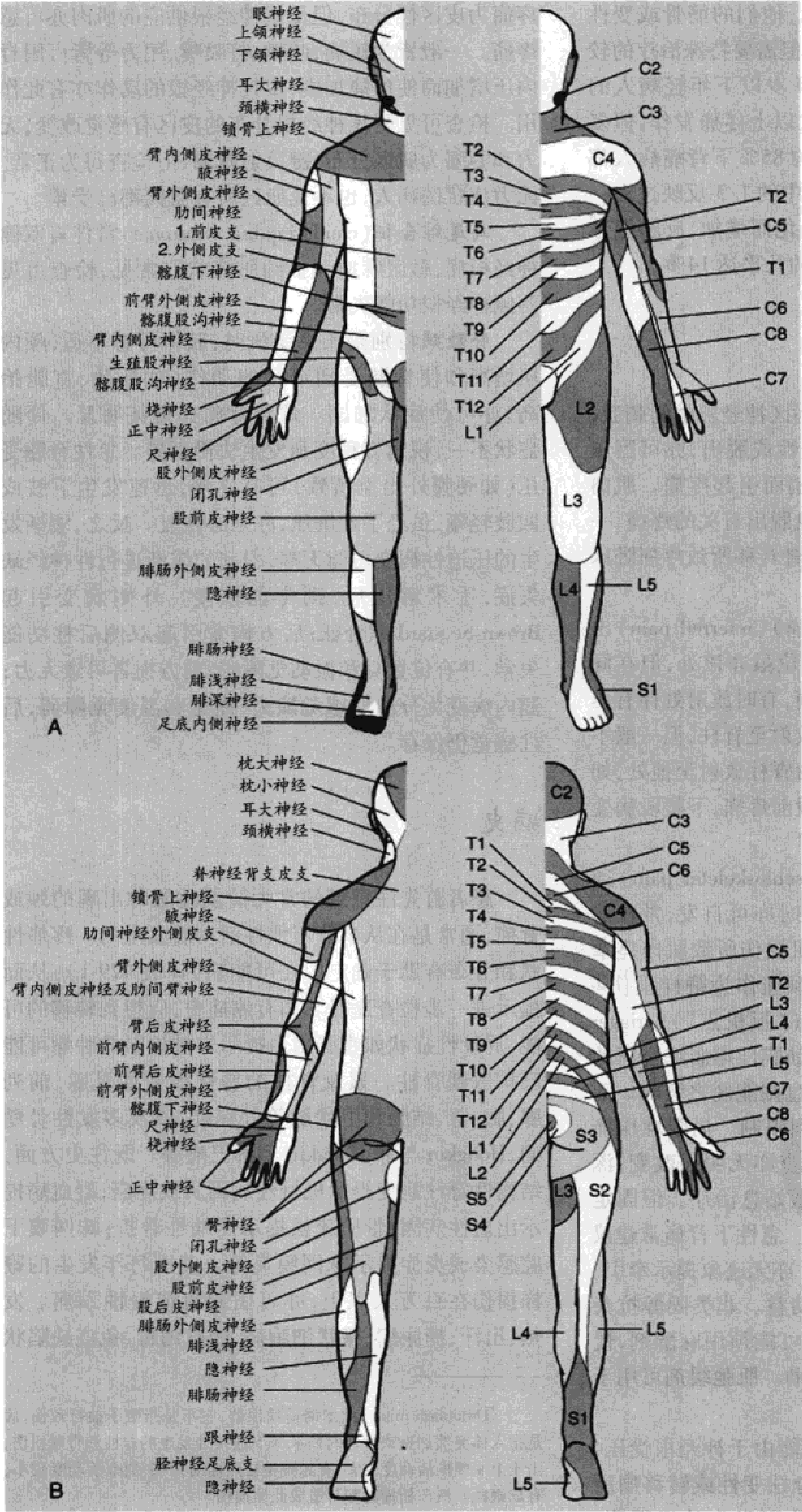


图 429-2 皮神经分布。体左为节段性(皮区性)分布,右为末梢神经分布。A,前面;B,后面。C=颈;T=胸;L=腰;S=骶。

背痛病人，无论有无神经根症状，他们的筋骨或变性病常为自限性，无需特异治疗。但需要特殊治疗的较重病变的可能性，亦须排除。40 岁以下年轻病人的背痛，几乎 90% 以上都有过 1 次以上疼痛发作，但多数发作持续时间都不到 2 周。约 85% 下背痛病人都不能做出确切诊断。同样，群体中约 1/3 反映过去一年里有过颈痛，患病率随年龄老化而增加，反映慢性颈痛（即疼痛历时 6 个月以上）的几乎达 14%。

疼痛类型及有关征象

局部疼痛和压痛可能由于病区神经末梢的刺激，如椎骨骨膜处。同样，椎间盘变性或脱出，亦可因压迫纤维环或后纵韧带中神经末梢而引起疼痛。肌肉或韧带起点处疼痛以及与椎间盘脱出有关的疼痛，一般皆可因卧床而缓解。反之，椎骨转移所致疼痛卧床常更加剧，坐起可能缓解。

放射痛（牵涉性痛，反射性痛）（referred pain）出自深部结构，病人感受的疼痛部位虽非该处，但在同一脊神经节段内。常为深在疼痛，有时放射处伴有压痛。疼痛可由盆腔或腹腔脏器放射至脊柱，但一般不受脊柱位置的影响。疼痛亦可由脊柱放射至他处，如上腰段疾病可能引起腹股沟及股前疼痛，下腰段病变可能引起臀部和股后疼痛。

筋骨痛（肌肉骨骼痛）（musculoskeletal pain）通常是发生在不熟悉的运动后，有时亦可自发，常在清晨睡醒时发生。它可能与脊旁肌损伤所致肌肉痉挛或脊柱结构性异常有关。慢性颈痛作为鞭样损伤[①]的并发症已为人熟知。触发点（“扳机点”）（trigger points）的存在，亦有助于某些肌筋膜性疼痛综合征的阐明。活动可使疼痛加剧，而休息则能使之缓解。活动范围可因疼痛或肌痉挛而受到限制。局限性压痛常见。如无损伤史，神经系统检查亦无明显改变，深入检查一般亦无所获。患者可做姑息治疗。但固定或卧床休息多久为宜，仍无定论。急性下背痛常建议理疗，但有多大效益，实难断言。亦无迹象提示牵引、超声、透热、推拿之类疗法有何助益。非类固醇抗炎药一般即足以止痛，但严重病例可能须用麻醉剂，慢性疼痛者，三环抗抑郁剂常有帮助。肌弛缓剂可用于肌痉挛性疼痛。

神经根痛（radicular pain）可能由于神经根受压、扭曲或牵拉，如因椎间盘突出、脊柱变性或转移瘤所致。其次内科疾病如糖尿病时亦可发生神经根痛。疼痛为皮区性分布，但受累神经根供应的肌肉亦可感疼痛。一般皆为锐痛，咳嗽、打喷嚏、用力等皆可因脊内压增加而使疼痛加剧，牵拉神经根的动作亦有此作用。检查可见受累神经根分布的皮区有感觉改变，无力和萎缩为肌区分布，腱反射减弱，但检查每为正常。无力症状的病人，也不是肌区所有肌肉都已受累。

马尾综合征（cauda equina syndrome）常伴有双侧神经根痛，鞍区麻痹和括约肌症状亦常见，检查可见两侧神经根功能失常。

脊髓病特别是长束受压时，肢体可感不适，颅内压增高和使脊髓受到牵张的动作（如屈颈、直腿抬高）亦可使症状加剧。颈及背痛亦可甚明显。伴随症状不一，视病变程度和发生快慢而异。急性脊髓受压（如硬膜外出血所致）可有疼痛，迅速发生下肢或四肢轻瘫，虽经手术解压，亦未必恢复。反之，缓渐发生的压迫性病变可能无痛，引起的缓渐进行性神经缺失症，手术解压后，则常能恢复。外侧病变引起 Brown-Séquard 综合征；后方病变引起双侧后柱功能失常，并有位置觉和振动觉障碍；前方损害可致无力；髓内病变为分离性感觉缺失，痛觉和温度觉障碍，后柱感觉仍保存。

病史

患者首先注意到的常为清晨睡醒时出现的颈或背痛，通常是在从事非习惯性活动后发生的。疼痛性状和分布有助于确定内在可能病因（表 429-1），从而提示进一步检查途径。如有癌症史，应想到转移的可能，局灶性症状如直肠出血提示未被诊断的肿瘤可能已扩散到脊柱。累及脊柱的恶性病变如乳腺、前列腺、肺、肾、结肠和甲状腺等处癌症，以及多发性骨髓瘤、Hodgkin 与非 Hodgkin 型淋巴瘤等。既往史方面，结构性脊柱病变提示机械性病因所致疼痛；凝血病提示出血性病因；骨质疏松提示压缩性骨折；蛛网膜下腔感染或炎症提示蛛网膜炎等。美国每年发生的鞭样损伤在百万人以上，亦可引起急或慢性颈痛。发热、出汗、糖尿病、镰状细胞病、静脉用毒、免疫缺陷状

---

①whiplash injury，此术语易致误解，它不是指鞭子抽打致伤，而是指人体突然加速或减速时颈 4，颈 5 连接处发生的脊柱和脊髓损伤，由于上 4 颈椎活动度较大，有如鞭梢猛烈抽动，下 3 颈椎活动度较小，有如鞭柄。汽车相撞时即可造成此型损伤。

——译者

态、近期贯通伤或手术损伤、静脉注射等,提示可能为脊柱、椎间盘或硬膜外腔感染。带状疱疹可致颈或背部皮肤疼痛,诊断常须典型皮疹出现后才能明确。脊柱结核在世界很多地方仍甚常见,主要累及胸下及腰上段,而椎间盘变性则很少见于这些部位。其他病因性脊柱骨髓炎包括葡球菌感染,可由皮肤、呼吸道和尿路原发病变而想到。硬脊膜外脓肿如诊断延误,除背痛、发热外,还可引起急性脊髓压迫。

伤后强行屈、伸颈部,可致明显损伤及压缩性骨折。椎骨压缩性骨折尤易发生于骨质疏松的病人,因此最常见于老年妇女、有骨质疏松家族史以及长期应用皮质类固醇或限制活动的病人。骨软化(osteomalacia)和Paget病患者亦易发生骨折,强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis)、弥漫性特发性骨肥厚(diffusive idiopathic skeletal hyperostosis)和椎管狭窄病人,尤易发生并发症。类风湿性关节炎病人可因轻微颈部外伤而发生疼痛和明显神经缺失征。损伤亦可引起硬膜外(下)出血或脊髓出血(hematomyelia),出血处常先有剧痛发生(第430章)。强直性脊柱炎一般只是在清晨感到僵硬和背痛,活动后即可缓解。

脊柱和脊髓原发性肿瘤罕见,而以继发性肿瘤更为突出,包括淋巴瘤、骨髓瘤和各种癌。提示恶性病变的症候是非典型部位或多处发生持续不减的疼痛、全身性或体质性症状、血沉加速等,特别是55岁以上老人。

体检

检查常能发现脊旁肌痉挛和脊柱活动受限。局部压痛亦可见到。如屈颈导致胸或腰区疼痛,或Lhermitte征阳性,应想到脊柱压缩问题。棘突局灶性压痛提示椎骨肿瘤或感染。下背痛病人检查应包括对不同神经根的牵拉动作:屈髋伸膝牵拉L5和S1神经根,可在背、臀和股后再现疼痛,而病人俯卧时伸髋直腿("反向直腿抬高征")牵拉上段腰神经根,能引起股前或腓肠内侧疼痛。神经系统检查甚为重要,发现任何神经缺失症候,皆须深入检查。任何发现异常的部位,都可能提示病变位置。

背痛病人一般体检亦甚重要,应包括直肠和盆腔检查。如疼痛放散至背,并与脏器病变有关,腹部触诊可能使疼痛再现。

表 429-1

背痛病因

	常见	次常见
机械性		
变性	椎间盘脱出 骨关节炎 小关节面综合征 椎管狭窄	
先天性	椎管狭窄	脊椎前移 椎骨脱离 过渡脊椎 其他结构性反常
畸形	脊柱侧凸	
肌肉	肌筋膜综合征 痉挛	
代谢性	骨质疏松	Paget病 痛风
外伤	压缩性骨折 腰骶或骶髂劳损 半脱位 肌肉损伤	
肿瘤	转移瘤	良性骨或神经瘤(如脑膜瘤、骨样骨瘤、血管瘤)
	多发性骨髓瘤	骨肉瘤
炎症性病变	强直性脊柱炎 蛛网膜炎 类风湿性关节炎	肠病性关节病 银屑病性关节病
感染	带状疱疹	椎间盘感染 硬脊膜外或硬膜下脓肿 脑膜炎
放射性痛		主动脉瘤 心脏或心包病 盆腔或腹膜后病 肺或胸膜病 脏器病
非器质性病	焦虑 转换反应 精神病 诉讼相关性 诈病 慢性疼痛综合征 吸毒	

鉴别诊断

下背痛大多是机械性病因引起的,如腰肌劳损(lumbar muscle strain)或扭伤(sprain),椎间盘和关节小面的变性类病变,椎间盘脱出,椎管狭窄,骨质疏松性压缩性骨折等(表429-2)。非机械性脊柱病和系统性疾病也是下背痛重要病因,但不常见。

表 429-2

下背痛的鉴别诊断*

机械性下背或下肢痛(97%)†	非机械性脊柱病(~1%)‡	脏器病(2%)
腰部劳损,扭伤(70%)§	肿瘤(0.7%)	盆腔脏器病
椎间盘和关节小面变性类疾病,常与年龄有关(10%)	多发性骨髓瘤	前列腺炎
椎间盘脱出(4%)	转移癌	子宫内膜异位
椎管狭窄(3%)	淋巴瘤和白血病	盆腔炎
骨质疏松性压缩骨折(4%)	骨髓肿瘤	肾病
脊椎前移(2%)	腹膜后肿瘤	肾结石
外伤性骨折(<1%)	原发性脊椎瘤	肾盂肾炎
先天性病变(<1%)	感染(0.01%)	肾周围脓肿
高度脊柱后凸	骨髓炎	主动脉瘤
高度脊柱侧弯	脓毒性椎间盘炎	胃肠病
过渡性脊柱	脊旁脓肿	胰腺炎
脊椎关节强硬(退行性变)‖	硬膜外脓肿	胆囊炎
椎间盘破裂或椎间盘性下背痛¶	带状疱疹	穿孔性溃疡
失稳性可能**	炎症性关节病(常与 HLA B27 相关)(0.3%)	
	强直性脊柱炎	
	Reiter 综合征	
	炎症性肠病	
	Scheuermanann 病(骨软骨病)	
	骨 Paget 病	

* 括号中百分数指在基层就诊的所有下背痛成人中患该病的估数。楷体是常伴有下肢神经病因性疼痛的。百分数可因人口特征和就诊对象而大相径庭。如老人中椎管狭窄和骨质疏松较多,静脉用毒者中脊柱感染较多等。

† 机械是指解剖或功能性改变而非肿瘤或炎症。机械性下背或下肢痛病人中,约2%是椎关节强硬(变性)、椎间盘性下背痛,也可能为脊椎失稳。

‡ Scheuermann 病和骨 Paget 病在非机械性脊柱病中可能<0.01%

§ 劳损和扭伤是非特异性术语,未经病理解剖证实。故称特发性下背痛也许更好。

‖ 脊椎关节强硬在无症状者和有下背痛者中检出率相同,故其在下背痛中作用仍未明了。

¶ 椎间盘破裂由激发性椎间盘造影诊断,即向变性椎间盘注入造影剂,观察注药时疼痛。但有症状病人造影时常有疼痛;很多试验阳性的患者以后病情自动改善。故此症的临床意义和正确处理仍待澄清。"椎间盘性下背痛"与"椎间盘破裂"大致为同义语。

** 所谓"失稳"大致是指脊柱侧位屈曲和伸展片上,脊椎成角>10度或垂直移位4 mm。但诊断条件、自然病史和手术指征仍有争议。

由 Deyo RA, Weinstein JN: Low back pain. N Engl J Med 2001;344:363-370.

影像检查

一般说来,病程在1月以下无并发症的颈或背痛无需影像检查。但是50岁以上的病人或症状提示全身性疾病,借助平片和基础血液测试实际上可除外潜在全身性疾病。如临床检查发现可能病因(如骨折),或虽经数周姑息治疗疼痛仍未缓解,即须做影像检查。疼痛可能为肿瘤或感染性病因所致时,尤为重要。影像检查特别是 CT 和 MRI,还有助于脊柱骨髓炎、结核的诊断,亦可引导骨活检。进一步检查当视内在病变性质和程度而定。如有局灶性或进行性神经缺失征,或为非寻常部位的疼痛(如下部胸椎),亦须进一步检查,一般是做 MRI。但是很多无症状中年和老年人,脊柱 MRI 亦有异常,因此结构性改变是否与临床症状有关,可能也不明确表 429-3。电生理检查特别是肌电图和神经传导检查,有时能帮助确定解剖异常的功能意义,故不失为诊断神经根病的另一重要手段。下背疼痛的儿童常需进一步检查。急性疼痛可能与脊柱前侧突、椎间盘疾病或脊椎前移等病变发展有关。椎间盘炎起可能亦相关。

处理

如因外伤疑导致颈椎骨折,应将颈部固定,并做放射线检查(第430章)。急性出血可能须予清除,感染应做抗微生物治疗,有时尚须引流。脊柱结核风险甚高的患者,如老人、免疫功能障碍以及由高危地区(如印度次大陆)回来的人,即使尚无确切证据,亦可试用抗结核治疗。

强直性脊柱炎(ankylosing spondylosis),非类固醇抗炎药(NSAID)可能收效,患者还应积极参与活动项目,保持脊柱运动。

如 MRI 发现结构性病变,可能须予手术治疗。如

表 429-3

无症状成人磁共振成像检查结果*

作者	对象	解剖发现				
		椎间盘突出	椎间盘膨胀	椎间盘变性	狭窄	环撕裂
Boden 等	志愿者<60岁	22	54	46	1	NR
	志愿者≥60岁	36	79	93	21	NR
Jensen 等	志愿者(平均年龄42岁)	28	52	NR	7	14
Weishaup 等	志愿者(平均年龄35岁)	40	24	72	NR	33
Stadnik 等	转院作头颈影像检查的病人(平均年龄42岁)	33	81	72	NR	56

NR = 未报告。
由 Deyo RA, Weinstein JN. Low back pain. N Engl J Med, 2001, 344:363 - 370.

无提示内在明显结构性病变的临床或影像表现,则对患者的急性疼痛可做对症治疗,包括固定、止痛和最终增加活动。背痛病人卧床休息多久为宜,尚无一致意见,一般2~3日即足。局部施热有助于缓解不适。

很多慢性颈或背痛病人并无需由外科治疗的病变,故须多学科综合处理,以确保症状的最后消失和满意康复。为此可能须用镇痛剂、非类固醇抗炎药或三环类药物(夜间服用),还应鼓励病人保持活动。治疗下背痛,绝对卧床休息并不比症状允许限度内活动的效果好,即使有坐骨神经痛(sciatica)存在也是这样。[●] 脊柱推拿按摩(osteopathic spinal manipulation)不比常规疗法更好。[●]针刺疗法的效果也未超过假针刺(sham acupuncture)。[●]按摩疗法(chiropractic)疗效似来自与病人的沟通、劝告和解说,而不是治疗本身。[●]不过理疗和按摩比其他治疗性干预可能更为可取。[●]

鞭样损伤后有时发生的慢性颈痛,有谓系精神性因素或与诉讼理赔有关,这种观点虽有可疑,不应以此而影响处理;但是也有人报告取消对这种伤害的保险赔偿后,发生率明显减少,预后改善。

椎间盘病

随着年龄的老化,髓核(nucleus pulposus)变硬,弹性较小,更易遭受外伤。纤维环可能发生撕裂,部分髓核由此脱出,一般都在外侧脱出,进入椎间孔即可压迫神经根,但有时是在中央突出,致使脊髓或马尾受压。有些病例脱出的椎间盘物质与髓核脱离,成为椎管内的游离碎片。

椎间盘脱出最常见于腰骶和颈区。但及早识别胸椎间盘脱出甚为重要,因其空间有限,诊断延误,脊髓可能发生不可逆性病变。

椎间盘脱出病人常有疼痛。颈或背疼痛可能伴有僵硬。亦可出现神经根痛,有时在中轴痛前出现。疼痛不一定波及整个皮区(皮节)范围,病人可能也很难定位。颈椎间盘脱出病人,颈部一般都保持僵硬,以卧位最为舒适。侧屈可使疼痛加剧。腰椎间盘脱出时,下背痛伴有僵硬,脊柱伸展或旋转时疼痛最剧,卧位亦可缓解。无论颈还是腰椎间盘脱出,任何可使管内压力增高的动作,如咳嗽、打嚏,皆可使疼痛加剧。病人仰卧时,被动直腿抬高,可使L5或S1神经根病变处疼痛再现,股牵张试验常使L4神经根病的症状加剧。颈椎病者触扪臂丛和锁骨上窝,常感疼痛。腱反射减低或消失是神经根受累的客观证据。

椎间盘病如何治疗最为适当,尚无一致意见。一般要求患者卧床休息,但休息多久为宜,仍未明确。很多医生现在是建议休息2~3日,而过去是休息2周。有些作者主张短程口服皮质类固醇,但其意义尚未为大量临床研究所证实。还有主张硬膜外或硬膜下注射皮质类固醇的,但此举有发生感染及炎症之虞,不宜推荐。

腰骶椎间盘病

椎间盘脱出可能导致神经根病。所有神经根压迫性病变中,约2/3以上在腰骶神经根,而以L5和S1神经根最为常见。一处椎间盘脱出,压迫在马尾中下行的神经根时,亦可发生多发性腰骶神经根病。椎管狭窄可致腰骶多神经根病(lumbosacral polyradiculopathies),偶亦见于外侧脱出时,但两侧受累症状常不对称。

L5或S1神经根病常伴有下背痛及坐骨神经痛(sciatica)。L5神经根损害可致足下垂,S1损害可使足跖屈无力及外翻。S2神经根病常为双侧性,也许是由于骶神经纤维居马尾内侧,故易在中线受压。骶

表 429-4

低位腰神经和骶神经根病的诊断

	疼痛	肌肉软弱	感觉缺失	反射消失
L4	大腿及小腿内侧至内踝	四头肌 股内收肌 胫前肌	小腿内侧	膝
L5	股前、腓肠外侧、足背	趾短及趾长伸肌 腓骨肌	足背	
S1	臀及股后,腓肠及足外侧	趾短伸肌 腓骨肌 腓肠肌 比目鱼肌	足背或外侧	踝
S2~4	股后,臀,生殖器	腓肠肌 比目鱼肌 踇展肌 小趾外展肌 括约肌	臀,肛区,生殖器	球海绵体 肛门

L=腰;S=骶。

纤维受累时,膀胱和大便功能失常为重要并发症。腰骶神经根受累时的最常见症候归纳如表 429-4。

一项随机试验证明:腰椎融合(lumbar fusion)治疗效果,比持续药物疗法好,研究的病例年龄在 25~65 岁间,有慢性下背痛症状已 2 年以上,并有 L4~5 或 L5~S1 椎间盘变性证据。●这项研究还证明:后侧融合,后侧融合+内固定,后侧融合+内固定+椎体融合,收效均相似。如临床症状与客观体征及影像检查所见结构改变相当,则手术治疗常能获得成功。中央性椎间盘脱出能引起双侧坐骨神经痛,并使括约肌早期受累,故二者中如有任何一项,皆应及早深入检查。

腰区椎管狭窄是中、老年人残疾的重要原因。在此基础上,再有轻微椎间盘病,即可发生残疾症状。此症有先天也有获得性的。先天性病变是由于椎管容积小于正常,另亦见于软骨发育不全性侏儒(achondroplastic dwarf)。获得性腰管狭窄一般是由于脊柱变性,主要与纤维环、后纵韧带和黄韧带增生、纤维化及软骨性改变有关。脊椎前移(spondylolisthesis)(一个椎体向下一椎体的前或后移位)即椎体脱位(spondylolysis),为脊椎峡部(pars interarticularis)缺陷,像其他解剖异常一样,也能引起椎管狭窄。获得性狭窄还可能与损伤、骨质增生(如 Paget 病)、强直性脊柱炎、类风湿性关节炎和弥漫性特发性骨肥厚等有关。患者活动时疼痛,休息或前倾时缓解。疼痛位于下背部、一侧或两侧下肢,呈神经根性分布,并可伴有麻木或无力。检查常无异常,惟膝及踝反射可能减弱。活动后检查,有时可能发现神经根性运动或感觉缺失。直腿抬高试验则可正常。MRI 是检查此症的最敏感方法。非类固醇抗炎药姑息治疗及运动疗法减轻脊柱前凸,有时亦有助益。但很多病例只有手术才能解除痛苦症状。

脊柱外伤及中央性腰骶椎间盘脱出可致**急性马尾综合征**(acute cauda equina syndrome)。患者可诉两侧坐骨神经痛和鞍形麻痹,大小便功能失常亦常见,表现如尿频、尿潴留或失禁。患者可能丧失大小便通过时的正常感觉;阳痿亦常见。检查可见双侧神经根功能失常、肛周麻痹和肛门括约肌松弛。应做紧急影像检查,以及时发现能由手术矫治的病变。

颈椎间盘病

颈神经根约据有所过椎间孔横截面空间的 30%,同时通过的还有神经根血管。第 1 颈神经根自枕骨和 C1 之间穿出,以后诸根皆在其相应序位椎骨上方穿出,惟 C8 是在 C7 和 T1 椎骨间穿出(因无 C8 椎骨)。椎间盘脱出、关节面或 Luschka 关节病变时,神经根皆可受压。最常见的病因是椎间盘脱出,C5~C6及 C6~C7 水平尤为多见,分别累及 C6 及 C7 神经根。不同病变引起神经根痛的机制仍未明了,常被认为是神经根受压、扭曲或牵拉所致,但随着时间的推移,尽管解剖异常仍然存在,神经根病变仍当存在,疼痛却能消失。多数病人诉颈或臂痛。伴随的感觉异常定位常不明显。无力有时则甚明显。最常见颈神经根的临床症候见表 429-5。

不同病人间,临床表现的个体差异虽大,但单个

表 429-5

颈神经根病的诊断

	疼痛	肌肉软弱	感觉缺失	反射消失
C5	颈,肩,肩胛间区,臂外侧	三角肌 棘肌 菱形肌	肩外缘和上臂	二头肌 (肱桡肌)
C6	肩,前臂外侧和第1、2指	二头肌 肱桡肌 桡侧腕伸肌	前臂外侧和第1、2指	肱桡肌 (二头肌)
C7	肩胛间区,臂后,前臂中部	三头肌 腕伸及指伸肌 桡侧腕屈肌	前臂中部及中指	三头肌
C8	前臂和手内侧	腕伸及指伸肌 指屈浅/深肌 尺侧腕屈肌	前臂及手内侧,小指	指屈肌 (三头肌)
T1	臂内侧至肘	手固有肌	臂内侧至肘	

C=颈;T=胸。

神经根受累一般皆能由临床做出诊断。如为按肌节分布的无力,应检查虽由同一神经根但以不同末梢神经供应的肌肉情况,以排除更远端的病变。还须注意下肢运动和感觉功能及步态,以发现脊髓受压。

Spurling试验有助于颈椎症状的定位。颈部伸直、转向病侧并屈曲,再在头部向下小心施压。如肢体疼痛或麻木加剧,即支持颈神经根病的诊断。如以此方式症状再现或加剧,操作即不应继续。

颈椎平片可能异常,但无症状者也常有这样的改变。因此由肌电图证实影像检查发现的解剖异常与功能的相关性,即甚重要。MRI能清晰显示软组织情况,故最适宜。

治疗须因人制宜。很多病人未经手术治疗亦可好转,故可做姑息治疗。疼痛剧烈经姑息治疗10~12周仍无效验以及神经病变呈进行性发展的病例,须做手术解压。

颈椎关节强硬(cervical spondylosis)是55岁以上病人功能失常的常见病因。一般为椎间盘膨出或疝出、骨赘和韧带肥厚所致,有时伴随半脱位(subluxation)。基础病因常为椎间盘变性,继以反应性骨肥厚,椎间盘和邻近椎体以及关节面和Luschka关节骨赘形成。其他伴随病变如黄韧带肥厚、椎间盘脱出和先天性椎管狭窄等。脊髓或神经根缺血(由于压迫或小血管变形)可致神经缺失症。

颈椎关节强硬可按解剖位置分类。外侧综合征(lateral syndrome)主要表现为根性疼痛和局灶性神经缺失,反映神经根功能失常;步态常未受累。反之,内侧综合征(medial syndrome)时则为脊髓受累症候,特别是下肢有锥体束征及步态失常。很多病人既有神经根又有脊髓受累(联合综合征)。如颈痛合并一侧上肢的根性疼痛,手动笨拙,痉挛性轻瘫,步态失常等。通常以痉挛性轻瘫出现。老人轻微外伤或摔倒后突发四肢麻痹或半身轻瘫,亦常为椎关节强性脊骨髓病(spondylotic myelopathy)所致。所有这些综合征时,颈部运动皆可使症状加剧。颈肌张力障碍病人,脊柱常有严重退行性病变,故更易发生椎关节强硬性脊髓病。

检查常见一侧或两则上肢下运动神经元缺失和一侧下肢锥体束缺失征。感觉改变的分布亦视受累部位而异。如感觉改变不明显,椎关节强性脊骨髓病的鉴别诊断须包括肌萎缩性侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis)。诊断的困难在于无症状老人颈椎亦常有变性改变出现,还可与其他神经系统病并发。中老年人的其他病因性痉挛性下肢轻瘫亦须排除。椎关节强硬性脊髓病时手的受累,可能为下运动神经元型(C8~T1段受累时),亦可为上运动神经元型(更嘴端病变时)。颈椎间盘极偏外侧的脱出偶可压迫椎动脉,而使后部循环发生缺血性改变。

平片可见椎间盘空间变窄、骨赘形成和不同程度的脊椎前移。屈位和伸位颈椎平片及表面螺管MRI尤适于柱管狭窄(椎管前后径<11 mm)、椎间盘脱出和硬膜内病变的诊断。MRI还可显示颈椎关节强硬的压迫,主要在前还是在后,从而引导治疗。

进行性神经功能缺失和固定性缺失历时不到12月的病人,一般建议手术减压。但手术价值仍未肯定。手术由前或由后进入皆可。各种手术的功效亦难评估,因为病变本身的自然历程仍未明了,评估结局的方法又未规范化,手术后并发症又常未提及。最

乐观的数字是约15%～30%病人未能受惠于手术。几份较早的报告则显示约25%病人在椎板切除术后更为加剧。综合文献资料，约25%～75%病例术后改善，术后恶化者5%～50%。考虑到自然病史的不确定性，因此术后受惠是否与手术有关亦难肯定。尽管手术价值难以评估，但因手术已广泛用于治疗，因此如病人在姑息治疗下仍在恶化，很难在手术上裹足不前。

测定颈椎活动度，有助于发现较易发生恶化的病人，因为颈椎活动度大的病人如不手术更易恶化。没有重大缺失征及病情非进行性发展的病人，应姑息治疗，并做随访。初诊时病废程度即较大的病人，一般应转外科治疗，为制止病情发展，亦以手术为宜。

手术治疗为后外侧或前外侧进入，做椎板切除术（laminectomy）、椎孔切开术（foraminotomy）和神经松解术（neurolysis），还可结合骨赘切除（osteophyte excision）。**后路进入**可以清晰揭示受累神经根，切除狭窄物，扩大椎间孔。弥漫性椎管狭窄病人，宜做椎板切除术，但此举不能减轻脊髓承受的作用力，还可使颈部活动度增大，这也会使神经并发症发生概率增加。少数病人做此手术后神经根性或脊髓缺失征加重。

前路进入更易为神经根及脊髓减压，亦便于切除椎间盘组织。颈椎强硬性脊髓病病人的椎间盘脱出和骨刺，是前路手术指征。有些外科医师欣赏椎融合术，但其必要性仍未肯定。少数病人术后发生脊髓或神经根损害及其他并发症，如食管穿孔、神经损伤（臂丛、喉上、舌下、交感神经）、硬膜外出血、大血管损害等。

脊髓的炎症性病变

脊髓或神经根受压，可能是炎症性病变引起的。脊髓或神经根受累可见于脊柱骨髓炎或结核、急性或慢性脑膜炎、炎症性病变（如结节病）、结缔组织病等。炎症性病变累及蛛网膜下腔时，神经根受累常为多灶性，很难以某一部位或水平的病变来解释。**脊髓蛛网膜炎**（spinal arachnoiditis）可能是鞘内进入血液或异物引起的，但有时未见有何明显病因。有时是在硬膜外类固醇治疗或有关操作后发生的，表现为颈或背痛，并常伴有受累水平的神经根痛。脊髓受累较少，但严重病例可能发生下肢轻瘫。诊断可由影像检查做出，有时可见脊髓空洞。脑脊液常有蛋白增多，有些病例淋巴细胞数轻度增多，葡萄糖浓度减低。除非已发现感染性病原物，治疗只限松解粘连及打开蛛网膜下囊肿以治疗脊髓蛛网膜炎，别无特异疗法。

急性播散性脑脊髓炎（acute disseminated encepha-lomyelitis）（第451章）是病毒感染（如麻疹或带状疱疹）及某些细菌感染（如肺炎支原体）后数日发生的急性单相神经病，以脑炎或脊髓炎症状出现。脊髓炎表现为一个以上肢体弛缓性麻痹（下肢最常见）、不同程度感觉缺失（可有一感觉水平）和括约肌功能失常。腱反射病初常减弱，但有伸跖反应出现。脑脊液常见淋巴细胞和蛋白增多。严重病例可致脊髓坏死，并可导致死亡（急性坏死出血性脑脊髓白质炎，acute necrotizing hemorrhagic leukoencephalomyelitis）。尸检可见小静脉周围单核细胞浸润及髓鞘脱失，脊髓损害一般皆在软脊膜下。

多发性硬化（multiple sclerosis）（第448章）是以炎症性病变在不同时候对中枢白质不同部位的侵害为特征的疾病。常于青年时期开始，慢性进行性经过，或为复发与缓解交替。临床常以局灶性神经缺失急性起病，数日中不断加剧，以后数周或更长时间内部分或完全缓解。经过不同间歇期（数日至多年）再次发作。屡经发作，缓解常不完全，仍会留下神经缺失征，并在以后发作中不断加剧。多数病人的进行性脊髓病征随着病情的发展而不断明显。最终脊髓可致萎缩。有关多发性硬化的临床病程、病因和治疗，本书第448章另有更详讨论。

视神经脊髓炎（neuromyelitis optica）（Devic病）是指伴有球后或视神经炎的急性脊髓病。现在还不清楚它是多发性硬化的一种类型，还是急性播散性脑脊髓炎（第448章）。

进行性坏死性脊髓病（progressive necrotizing myelopathy）任何年龄皆可发生，但以青年人为多，常发生在传染病后，或为已知恶性病变的患者（如小细胞肺癌或Hodgkin病之类淋巴瘤等）。患者常以背或腿痛出现，有时伴有感觉异常。下肢无力终致麻痹。腱反射病初即已丧失，但经过一段时间（长短不一）后，转为痉挛状态和反射亢进。感觉缺失可甚明显，括约肌症状亦常见。病变取进行性经过，终至呼吸障碍和延髓病征的出现。脊柱血管畸形的病人，有一与此略相近似的病变，即Foix-Alajouanine综合征。尚无特异治疗。病理检查脊髓有坏死区，特别是胸段；病程久远者，脊髓已萎缩。

横贯性脊髓炎（transverse myelitis）（第448章），是指脊髓本身的一种病变，它使脊髓横断面上的大部分大神经束，在病变水平中断。名为脊髓炎，但多数病例实未发现明显的炎症性改变。横贯性脊髓炎可

以作为多发性硬化和Devic病的症候而出现,但通常它是在病毒感染和其他一些病因欠明了或病因不明性疾患后而发生的孤立性症候,表现为背痛、下肢无力、病变水平以下感觉障碍和括约肌功能障碍(特别是尿潴留)。起病急性或亚急性,从数小时至数日不等,有时亦可历时数周。病初无力多伴有弛缓和反射减弱,但以后会转为痉挛状态和反射亢进。躯体可有一感觉平面,紧依此水平上方有时有一感觉过敏带。急性横贯性脊髓炎推荐大剂量皮质类固醇治疗。常用方案为甲泼尼龙(methylprednisolone)500 mg 12小时1次,3日后改以渐减量的泼尼松(prednisone)治疗。但此疗法尚未做过临床对照试验。预后不一:约1/3病人未见任何恢复,特别是突发起病、缺陷严重或起病时疼痛即甚剧烈的病例。但也有些严重横贯性脊髓炎病人,恢复良好,只是尚无法早期准确预测结局。

海洛因癖者有时发生一种急性横贯性脊髓炎,一般累及胸段,偶亦见于别处。病因不详,但从起病速度看,可能为血管性病因。急性脊髓炎偶亦见于结缔组织病,特别是系统性红斑狼疮。但须排除其他病因性脊髓急性病变,包括医源性(如放疗后、鞘内应用氨甲蝶呤)、维生素B_{12}缺乏和前述各种脊髓病。

脊髓的血管性病变

脊髓由脊髓前动脉和成对的脊髓后动脉供血,它们在不同平面接受段动脉的灌注。脊髓后动脉全长都在接受无数灌注;脊髓前动脉的灌注支则甚有限,一般是在颈段和胸上段有3支以上,胸中段T4～T8间有一支,尾端由一大支即Adamkiewicz动脉灌注,后者一般来自T9和L2间的一条段动脉,左侧居多。脊髓前、后动脉发支形成包围脊髓的细网,由此辐射发出的分支供应白质和灰质后角。中央动脉或连合沟动脉是脊髓前动脉处的主支。它们在脊髓各节段从前纵裂发出,数目不一,供应脊髓外侧一半。通过这些血管,供应灰质和最里面的白质。

脊髓的静脉亦流入类似的前、后连接系统。前正中组固有静脉经中央静脉流入前纵沟中的脊髓前正中静脉。此静脉系统是专为灰质与白质连合、前角正中柱及前索毛细血管引流的。脊髓其余部分由辐射布列的静脉引流,而与在脊髓表面纵向行走的后外侧静脉系统相连。脊髓表面静脉由脊髓静脉引流,通过椎间孔,与引流神经根的根静脉及来自硬膜外前、后丛及椎旁丛汇合。

缺血性脊髓病

占位性损害(space-occupying lesions)、外伤或放射后脊髓病患者可因缺血而发生神经缺失征。枕骨大孔(foramen magnum)损害时,可因脊髓前动脉受压而使手固有肌萎缩。

腹主动脉病能引起缺血性脊髓病(ischemic myelopathy)。主动脉闭塞、主动脉夹层或非夹层性动脉瘤、主动脉炎和主动脉栓塞等,皆可引起脊髓功能失常,很多涉及主动脉的手术也是如此,特别是在发出Adamkiewicz动脉(大根动脉)处的手术。影像检查如主动脉造影及纵隔血管造影,亦可引起缺血性脊髓病。成人型主动脉缩窄(aortic coarctation)时,狭窄节段以下可致脊髓缺血,并可由于脊髓前动脉内血液逆行流动,避开狭窄区段的转流作用,引起神经病因性间歇性跛行。经典型缩窄时,可因粗大侧支对脊髓的压迫或“窃血”现象而发生颈胸段脊髓病;动脉瘤样扩张的血管破裂,则可导致蛛网膜下腔出血。治疗为手术矫治缩窄。

任何病因性严重低血压,皆可与缺血性脊髓病有关。脊髓受累主要发生在血液供应的分水岭区,此处脊髓前动脉与灌注的根动脉相距最远。有些作者认为中胸段最易发生这样的缺血性损害。

急性缺血导致横贯性脊髓病时,患者突发弛缓性反射缺失性截瘫或四肢麻痹,病变水平以下感觉丧失,大小便潴留。有时病变所在平面有明显背痛。令人惊异的是,由于动脉硬化或炎症性过程、心脏栓子或髓核碎片所致脊髓动脉闭塞的情况很少见到。迅速接触高海拔或潜水者迅速减压,可能引发氮栓子。脊髓后动脉病理改变极为罕见,以致很多专家对能否由临床发现表示怀疑,临床表现为病变水平以下同侧震动觉和位置觉障碍,并有节段性感觉和反射消失。侧索受累者,同侧出现轻度(常为暂时性)锥体束缺失征。反之,脊髓前动脉闭塞时症候则有充分描述,患者突发剧烈背痛,有时伴有根性疼痛;此后很快继以弛缓性截瘫或四肢麻痹,大小便潴留。从脊髓休克恢复时,病变水平以下出现上运动神经元综合征,梗死节段所辖肌肉出现神经病因性萎缩。典型改变为分离性感觉缺失,即温度觉和痛觉障碍而轻触觉及关节位置觉则相对保存。恢复希望不大,最初36～48小时内未见改善者更难恢复。

脊髓静脉梗死最常见于动静脉畸形时,有时则与

脓毒症、癌症及脊椎病有关。患者突发背痛，继以下肢无力，感觉缺失，大小便潴留。此后数日中，神经缺失征仍可发展，至达横贯性脊髓病，死亡亦非鲜见。

髓核物质栓塞亦有报道，尤多见于妇女，患者突发急性颈或背痛，数分钟后，继以各种形式的肢体无力和感觉缺失，发展迅速。颈区最常受累。患者可死于感染性并发症。生前诊断常非易事，但尸检可见脊髓血管中的典型栓塞性改变。髓核纤维软骨以何方式进入循环，仍未明了。

神经病因性间歇性跛行

运动或使腰椎伸展的某些体位后，出现疼痛及神经缺失征，休息或改变体位（前倾）则可使之缓解，即所谓**神经病因性间歇性跛行**（neurogenic intermittent claudication）。可能累及脊髓或马尾。它与末梢血管病时的间歇性跛行不同，症状一般是从下肢局部开始的，以后再发展，常为神经根性分布。再者，末梢血管病时，末梢血管搏动常减弱或消失，近端动脉可闻血流性杂音，还有循环障碍的皮肤症候。

检查常无异常，但症状发生时检查，可能发现运动、感觉或反射改变。影像检查证实椎管狭窄或脊髓、马尾的结构性改变。脊髓间歇性跛行的最常见病因可能是脊髓血管畸形。

出血

脊髓出血（hematomyelia）或脊髓蛛网膜下腔出血（spinal subarachnoid hemorrhage）的病因如外伤、脊髓血管畸形、硬脊膜内肿瘤、主动脉缩窄、脊髓动脉瘤破裂等。可能与结缔组织病、血液病或抗凝治疗等有关。有些病例未能发现病因。

脊髓蛛网膜下腔出血先为突发性剧痛，从出血部位开始，迅速波及背部它处，颈部损害时可波及头部。脊髓或神经根功能失常可能由于血液或血块压迫，引起无力、感觉失常和括约肌功能障碍。还可出现脑膜刺激征。脊柱血流杂音及皮肤血管畸形提示出血源出脊髓。CT 扫描证实蛛网膜下腔有血，MRI 则可揭示脊髓血管畸形。如 MRI 阴性，可以大容积对比剂在俯卧和仰卧位上做脊髓造影。预后视出血病因和轻重而异。可能需做手术减压。脊髓内在血管性畸形须由血管造影揭示，再以栓塞或手术方法封闭供血血管。肿瘤性病变可能须由手术治疗，血液病、抗凝治疗性出血及结缔组织病等，亦应给予适当治疗。

脊髓内出血（intramedullary hemorrhage）亦可致神经缺失征，但疼痛可能不明显，特别是出血只限脊髓内时，进一步检查与脊髓蛛网膜下腔出血时相似。

硬脊膜下出血（spinal subdural hemorrhage）可以自动发生，亦可在外伤或腰椎穿刺后发生，特别是血液病及抗凝治疗患者。突发剧烈背痛后，继以压迫性脊髓病或马尾综合征。CT 或 MRI 有助于内在病因的鉴定。及早清除血肿，可望完全恢复；手术迟延则可能留下不可逆性神经缺失征。有血液病诱因者腰穿前，先由输血矫治血液病变，可使硬脊膜下出血风险减少。血小板减少病人如血小板计数 $<20\ 000/mm^3$ 或在迅速减少，腰穿前应先考虑输入血小板。

硬脊膜外出血（spinal epidural hemorrhage）最常见原因是外伤，亦可见于硬脊膜外血管畸形、肿瘤及出血性病变时。有时是自发的，或在腰穿、硬膜外麻醉后发生，特别是接受抗凝治疗的病人。患者突发剧烈背痛，有时伴以神经根痛，可使椎静脉丛压力增加的活动，亦可使疼痛加重。此后经过一段时间（长短不一），即有脊髓或马尾综合征出现。硬膜外与硬膜下出血临床可能无法区别。MRI 有助于发现出血，确定解剖部位，并与其他硬膜外病变区别。为防止不可逆性神经损害的发生，应紧急清除出血。

脊髓血管畸形

很多血管畸形（vascular malformation）都与脊髓及脑膜有关。最常见也是临床最重要的动静脉畸形（AVM），是动脉和静脉系统不经毛细血管的直接异常沟通。毛细血管扩张（telangiectasias）和海绵状畸形（cavernous malformations）皆罕见，虽其出血偶可导致局灶性神经缺失，但一般是无症状的。

脊髓 AVM 大多位于胸腰段，位居脊髓外，其灌注血管不为脊髓供血，所在位置使其动静脉分流实际上是在硬脊膜。但也有 20% ~30% AVM 位于颈或上胸段，常在脊髓内，属脊髓前动脉系血管，有多支灌注血管，动静脉分流一般流量甚大。

脊髓 AVM 可以蛛网膜下腔出血出现，更常见的则是脊髓神经根病（myeloradiculopathy）。所有脊髓 AVM 中，约 10% 发生脊髓蛛网膜下腔出血，总死亡率约 15%；初次出血的幸存者中，约半数还会再发，除非内在畸形已被矫治。脊髓神经根病一般起病缓慢而为进行性，但有时亦为复发和缓解交替的过程。起病症状最常见的是疼痛和感觉障碍，但诊断时很多

病人都已发生更重的神经缺失征，如无力、感觉障碍、疼痛和括约肌功能失常等。脊髓或马尾的神经病因性跛行症状常见。胸腰段血管畸形时，检查可见下肢混合性上、下运动神经元缺失，并有感觉障碍。颈部病变时，混合性运动缺失在上肢，下肢则为运动神经元缺失，病变水平以下有感觉性改变。脊柱血流杂音有助于诊断，但无此杂音不能排除此症。除非内在畸形已获矫治，脊髓神经根病可发展甚快，引起严重病废，可能与脊髓缺血有关；静脉高压可使通过脊髓的动静脉压力梯度减低，从而使脊髓内血流减少。但症状突发或加剧，可能由于脊髓内出血或血管内血栓形成。根性症状也许与神经根缺血或受压有关。

MRI甚易窥悉脊髓，但有时亦未能发现血管畸形，如疑为此症，应做脊髓造影。典型改变为血管受压，致使造影柱出现匍行性缺损。检查当用大容量造影剂，患者取俯卧和仰卧位投影。脊髓血管造影旨在揭示AVM解剖特征和脊髓的正常血液供养，但如脊髓造影未能提示AVM，即无需此举。根据血管造影所见，决定治疗方案：手术切除，栓塞灌注血管，或二者并举。位于脊髓前或脊髓内、由脊髓前动脉或其某一供血支灌注的AVM，可能难以矫治。但以放射技术对某些灌注支进行栓塞处理还是可能的。

A级论证文献

❶Vrooman PC, de Krom MC, Wilmink JT, et al. Lack of effectiveness of bedrest for sciatica. N Engl J Med, 1999, 340:418 - 423.
卧床休息对坐骨神经痛并无疗效。

❷Anderson GBJ, Lucente T, David AM, et al. A comparison of osteopathic spinal manipulation with standard care for patients with low back pain. N Engl J Med, 1999, 341:1426 - 1431.
推拿按摩治疗下背痛与常规疗法的比较。

❸Leibing E, Leonhardt U, Koster G, et al. Acupuncture treatment of chronic low back pain——a randomized, blinded, placebo-controlled trial with 9-month follow-up. Pain, 2002, 96:189 - 196.
针刺疗法治疗慢性下背痛的随机双盲安慰剂对照试验，随访9月的报告。

❹Hertzman-Miller RP, Morgenstern H, Hurwitz EL, et al. Comparing the satisfaction of low back pain patients randomized to receive medical or chiropractic care: Results from the UCLA low-back pain study. Am J Public Health, 2002, 92:1628 - 1633.
下背痛病人随机接受药物治疗和按摩疗法满意度的比较。

❺Hurwitz EL, Morgenstern H, Harber P, et al. A randomized trial of medical care with and without physical therapy and chiropractic care with and without physical modalities for patients with low back pain: 6-month follow-up outcomes from the UCLA low back pain study. Spine, 2002, 27:2193 - 2204.
药物疗法加或不加理疗与按摩疗法加或不加理疗治疗慢性下背痛随机试验的6个月随访转归。

❻Fritzell P, Hagg O, Wessberg P, Nordwall A. Swedish Lumbar Spine Study Group. Lumbar fusion versus nonsurgical treatment for chronic low back pain: A multicenter randomized controlled trial from the Swedish Lumbar Spine Study Group, Spine, 2001, 26:2521 - 2532.
瑞典腰椎研究组腰椎融合治疗慢性下背痛与非手术疗法的多中心随机对照试验报道。

推荐阅读

Atlas SJ, Nardin RA. Evaluation and treatment of low back pain: An evidence-based approach to clinical care. Muscle Nerve, 2003, 27:265 - 284.
下背痛检查和治疗的循证评述。

Cassidy JD, Carroll LJ, Cote P, et al. Effect of eliminating compensation for pain and suffering on the outcome of insurance claims for whiplash injury. N Engl J Med, 2000, 342:1179 - 1186.
取消鞭样损伤的保险赔偿后，此症发生率明显下降，预后改善。

Deyo RA, Weinstein JN. Low back pain. N Engl J Med, 2001, 344:363 - 370.
下背痛综述。

Jarvic JG, Deyo RA. Diagnostic evaluation of low back pain with emphasis on imaging. Ann Intern Med, 2002, 137:586 - 597.
下背痛诊断检查评述。强调影像检查的作用。

（王贤才，郭聚甫 校；曾汉英，袁梅琴 校）

第 430 章
脊髓损伤

Charles J. Hodge

脊髓损伤(spinal cord injury)能对受害者产生破坏性后果。像头部损伤(第 431 章)一样,脊髓损伤受害者大多也是青年人。美国每年新发脊髓损伤每百万人口中约 30 ~40 例。脊柱和脊髓损伤的高发期是 15 ~30 岁,男子比女子高出 2 ~3 倍。半数以上脊髓损伤发生在颈段(C1 ~7),其余依次是胸(T1 ~L1)、胸腰(T11 ~L2)和腰骶(L2 ~S5)等处。损伤大多与机动车祸外伤有关,其次是跳水及其他坠落事故。约 15% ~20% 脊髓损伤是斗殴引起的。年龄较大病人的损伤常与椎管狭窄(spinal stenosis)引起的明显变性类改变(degenerative changes)有关。现在发生脊髓完全横断的病人数量正在减少,也许与采取的预防措施有关,但也有部分损害的发生率尚在增加。

病理

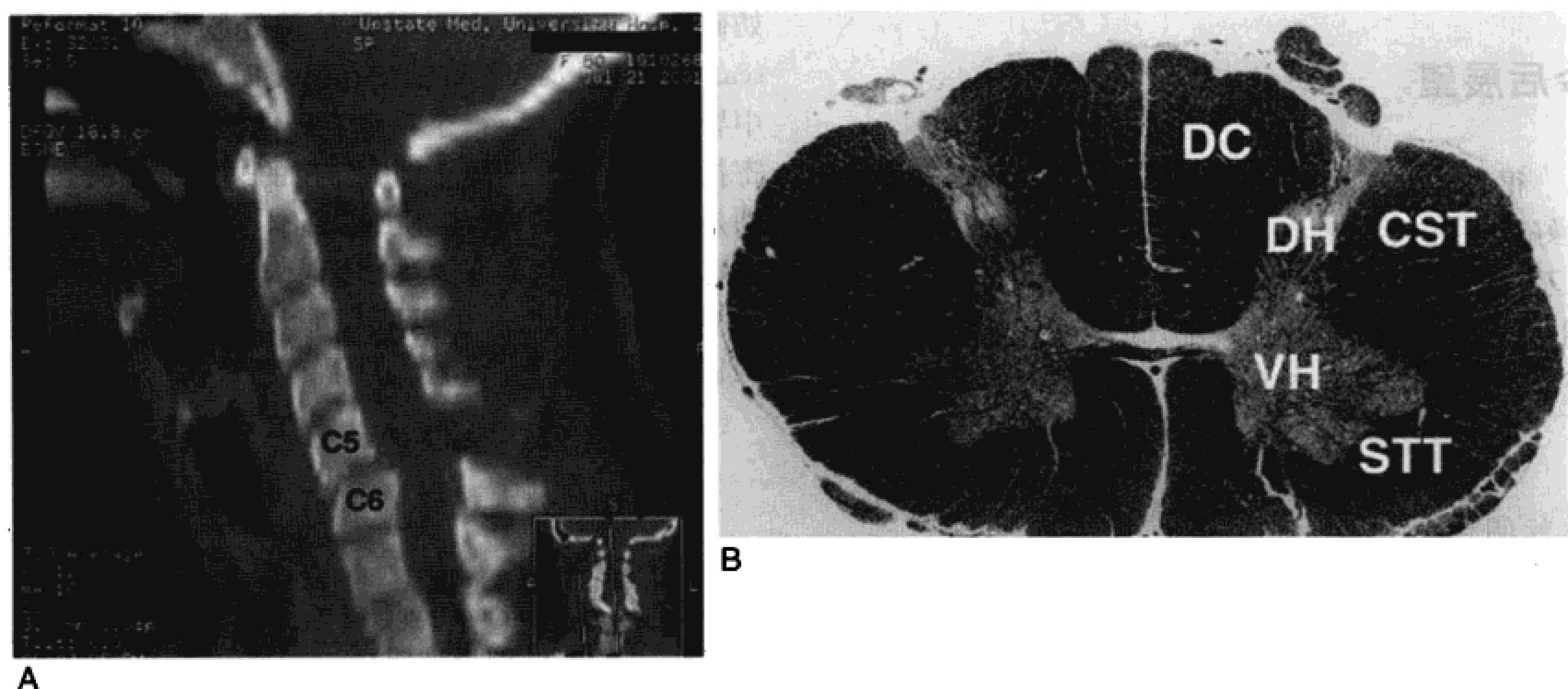
非贯通性脊柱损伤是屈曲引起的。屈曲破坏脊柱结构完整性,是由于它使后纵韧带被强力拉开,造成椎体向前或旋转性半脱位,或因椎体挤压,致使骨和椎间盘物质被强行挤入脊髓(图 430-1)。除了作为主要类型的屈曲性损伤外,还有齿状突骨折和脊髓挫伤(contusions),它们是与颈管狭窄和强力过伸有关,二者都以老人居多。

脊髓损伤的病理改变有两期。一期是直接损伤。外伤造成神经元群(neuronal pools)和白质通路破坏,引起的缺陷轻的如颈髓轻微挫伤所致手的轻微无力,重的可至损伤水平以下运动、感觉和自主神经功能完全丧失。二期是继发性损伤,与椎管内动脉破裂所致出血、膜损伤产生的自由基、谷氨酸盐和其他神经递质释放导致的兴奋毒性反应、系统性损伤或低血压所致缺氧和血压下降以及骨、椎间盘物质或血液的持续压迫等有关。

神经损伤

脊柱旋转脱位可使一个或两个小关节面发生前半脱位,由于造成脊神经根受压,而有单个神经根功能失常的症状和体征。脊髓损害不一,如从完全断裂到脊髓挫伤所致不同缺失征。完全断裂时,损伤水平以下,所有随意性运动和感觉功能完全丧失。运动张力明显减低,深腱反射消失。这种弛缓性麻痹状态,称为**脊髓休克**(spinal shock),数周后,逐渐转变为典型上运动神经元的痉挛状态,反射亢进,屈肌痉挛,并有病理反射出现。脊髓完全横断时的自主神经影响也极剧烈,包括交感神经破坏所致低血压和相对性心动过缓,损害水平以下血管舒张所致温度下降,阴茎异常勃起(priapism),以及交感和副交感神经丧失所致大小便失控。

屈曲损伤所致脊髓前部受压,脊髓前部和中心损伤比脊髓背侧常见。脊髓挫伤所致常见不完全损害有脊髓前综合征(anterior spinal cord syndrome),表现为两侧痛觉和温度觉丧失和手软弱无力,前者是脊髓丘脑束(spinothalamic tracts)损伤所致,后者是腹侧角运动神经元群损伤所致。另一常见类型是脊髓中心挫伤,主要表现为脊髓前动脉末梢穿支破坏症候;损伤水平以下痛觉和温度觉丧失,严重上运动神经元型手无力,下肢痉挛性运动缺失,而背柱则能幸免。外源性脊髓压迫时表现为部分 Brown-Sequard 综合征,即交叉性运动和感觉缺失,同侧运动缺失,对侧痛觉和温度觉缺失。脊髓部分综合征时的自主性神经影响不一,一般是膀胱痉挛性功能失常,男子有勃起障碍。脊髓 C4 水平以上损伤,能抑制呼吸功能,故须长期呼吸支持。胸 12 ~腰 1(T12 ~L1)水平以下损



A B

图430-1 A,CT扫描重建的颈椎侧位象,可见C5~C6骨折脱位,后纵韧带断裂,C5椎体前部压缩骨折。这是一种不稳定外伤(纽约州锡拉丘兹北方医科大学 Kristen Lieberman 医师惠赠)。B,人类脊髓颈段髓磷脂染色横断面。CSF=脑脊液;DC=背柱;DH=背角;STT=脊髓丘脑束;HV=腹角。(仿 Martin JH,见 Neuroanatomy. New York:Elsevier,1989.)

伤影响马尾(cauda equina),可使运动神经元缺失,损伤处及其以下水平感觉缺失,呈典型鞍状分布,下肢部分或所有肌肉出现弛缓性无力,膀胱为弛缓性功能失常。

临床检查

任何外伤病人(第108章)都可能伴有脊髓损伤,特别是头部损伤的病人(第431章)和意识不清及不能合作的病人。因此治疗上至关重要的一点是把脊柱固定在外伤时所处位置。如无颈痛和压痛,无神经缺失征,颈椎(或其他区段,视损伤情形而定)屈位和伸位平片正常,则可认为脊柱情况稳定。反之,如颈或其他区段疼痛,脊柱有压痛,或有神经根或脊髓缺失征,则提示脊柱可能失稳(instability),须由横越台面(水平线束)的脊柱侧位像(cross-table lateral spine film)排除骨破坏。如伤后整个颈段X线平片皆为阴性,而病人有症状,可做计算体层摄影(CT),如为阴性,还可做磁共振成像(MRI),这是检查非骨性病变如椎间盘脱出、血肿和脊髓挫伤的最佳技术。

治疗

脊柱和脊髓损伤病人的治疗,首先要强调脊柱保持稳定,防止神经损伤更为加重,也为已有神经缺失争取最佳恢复机遇。因此首先是保持脊柱的持续稳定,先按受伤时情况固定,以后再用支具或颈椎牵引。有时须由手术稳定,一般是在治疗早期,以利迅速搬运和理疗,帮助其他损伤的处理。伤后3小时内见到的脊髓损伤病人,几乎都会应用大剂量甲泼尼龙(methylprednisolone)[首剂5.4 mg/kg,以后4.0 mg/(kg·h)共23小时]。伤后3~8小时收治的病人,可作48小时持续输注。此法治疗对脊髓损伤病人似有效益,但也很少能使卧床不起的病人下床行走,大剂量类固醇治疗的不利影响也是明显的。

支持疗法强调防止继发性病变如低血压,缺氧,发热,不必要的脊柱活动,以及其他相关损伤的影响等。完全性脊髓损害的病人,主要问题是感觉丧失,因此脏器破裂、静脉血栓形成及其他通常以疼痛为先导的病变,除非医师特予关注,就可能失察疏漏。

恢复

脊髓损伤恢复不一。在功能恢复不错的情况下,会有少量感觉残留。但如脊髓所有功能全失,持续1周,就很难取得任何有意义的恢复。康复治疗的一个重要内容就是帮助病人接受严酷的现实:功能缺失的现状,以后将陪伴他(她)的终生。

今后展望

很多动物试验都已证明一些药物对脊髓损伤的良好效果，包括阻断谷氨酸释出的兴奋毒性作用，自由基清除剂（free radical scavengers），极大剂量类固醇，以及防止挫伤后出血性坏死的药物等。问题是除类固醇外，还没有一种药物对人类损伤有明显疗效。妨碍神经恢复的，主要似乎是神经胶质瘢痕（glial scar）形成，以及人类脊髓损伤修复时，轴突在长距离中导引的缺乏。取得生物学突破的现实希望应该是寄托在对神经元前体干细胞作用的进一步认识上，特别是某些类型的神经胶质细胞前体，它们是可能与恢复有关的。利用多通道皮质记录电极触发肌肉活动的神经性假肢开发，也已取得重大进展，可望很快进入临床试验。

推荐阅读

Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, et al. Methylprednisolone or tirilazad mesylate administration after acute spinal cord injury: 1-year follow up of the third National Acute Spinal Cord Injury randomized controlled trial. J Neurosurg, 1998, 89: 699 – 706.

急性脊髓损伤后甲泼尼龙和甲磺酸提利拉扎的应用，报道美国第3次急性脊髓损伤随机对照试验的1年随访结果，指出如治疗是在伤后3小时内开始的，应持续24小时。

Guidelines Committee, Section on Disorders of the Spine and Peripheral Nerves of the American Association of Neurological Surgeons and the Congress of Neurological Surgeons. Guidelines for the management of acute cervical spine and spinal cord injuries. Neurosurgery, 2002, 50(Suppl). in press.

美国神经外科医师学会和神经外科医师大会脊髓与末梢神经病变部为颈椎和脊髓急性损伤制定的治疗原则，可上网检索：www.neurosurgery-online.com.

Pointillart V, Petitjean ME, Wiart L, et al. Pharmacological therapy of spinal cord injury during the acute phase. Spinal Cord, 2000, 38: 71 – 76.

脊髓损伤急性期药物治疗，本文证明4个不同随机组的转归并无不同。

（王贤才 译；宁敏磊，袁梅琴 校）

第431章
头部损伤

Charles J. Hodge

美国脑及其覆盖的损伤发生率(表431-1)是每年每10万人中约200例,每年每10万人中以此死亡的约14~30人。男子比女子高出2~3倍以上,最常见年龄段是15~24岁,第2高峰在65岁后。头部外伤的严重性在于:即使是相对较轻的头外伤,也可能在行为上造成后果。受害者年轻,可使与头部外伤有关的个人和社会损失加大。

病理

脑损伤机制因患者年龄而异。婴儿受伤主要是由于跌倒和被虐待,较大儿童和成人主要为高速损伤、钝性外伤和个人暴力的贯通伤(第15章)。与交通(如司机,乘客,步行等)相关损伤是最常见诱因,其次是跌倒和受虐。

钝性头外伤的常见机制是颅部快速减速和旋转造成颅骨对大脑表面的挫伤。最常受累的是皮质额叶、额上和颞叶。挫伤能引起可观血肿,由此引起的肿块效应(mass effect),可使颅内压增高(ICP),而使基础性脑损伤更为加剧(图431-1A)。旋力对脑的破坏性特别大,由此产生切力(shear forces),病理上表现为轴突解剖的广泛性破坏,即**弥漫性轴突损伤**(diffuse axonal injury)。旋力还能破坏大脑半球与矢状窦间的主要静脉联系,引起急性硬膜下血肿(acute subdural hematoma)。

老人如有晚期脑萎缩,更易发生慢性硬膜下血肿。估计萎缩使脑更易活动,故轻微外伤即可牵拉静脉管道,使之撕裂,引起小出血。血液聚集引起的反应,形成血管丰厚而通透性增加的膜,此过程能引起反复小出血,液体渗出,在颅内积累为肿块,引起症状(图431-1B)。

闭合性重大头部外伤常有多项异常改变联合出现,只以颅内肿块性损害如硬膜外血肿(epidural hematoma)出现的少得多(图431-2)。

轻度头外伤常称**脑震荡**(concussion),它没有当前影像技术所能检出的病理改变,但反复震荡,也能引起提示解剖损害的累加性影响。

继发性损伤

在认识和减轻头外伤影响上,临床的重大进展是对外伤继发机制重要性的了解,它与外伤的脑局部反应、其他损伤以及这些损伤的全身性效应等方面。造成继发损伤的全身性原因是低血压和缺氧,二者均须

表431-1

脑外伤

损伤类型	病理	时间过程	主要临床表现
震荡	不定	立即LOC或晕厥,意识迅速恢复	逆向和前向性遗忘
硬膜外血肿	单纯肿块效应及脑疝形成	立即LOC,中间清醒期,迟发性LOC	LOC加深,去皮质或去大脑状态,瞳孔不等大
脑挫伤	DAI,挫伤	立即出现神经缺失征,以后恶化情况不一	躁动或LOC加深,局灶性改变(不一)
急性硬膜下血肿	DAI,挫伤,肿块效应	立即LOC,进行性加剧	LOC加深,特定体姿,瞳孔不等大
慢性硬膜下血肿	弥漫性肿块效应	神经缺失征出现极晚	认知减低,局灶性改变(不一)

LOC=意识丧失;DAI=广泛性轴突损伤。

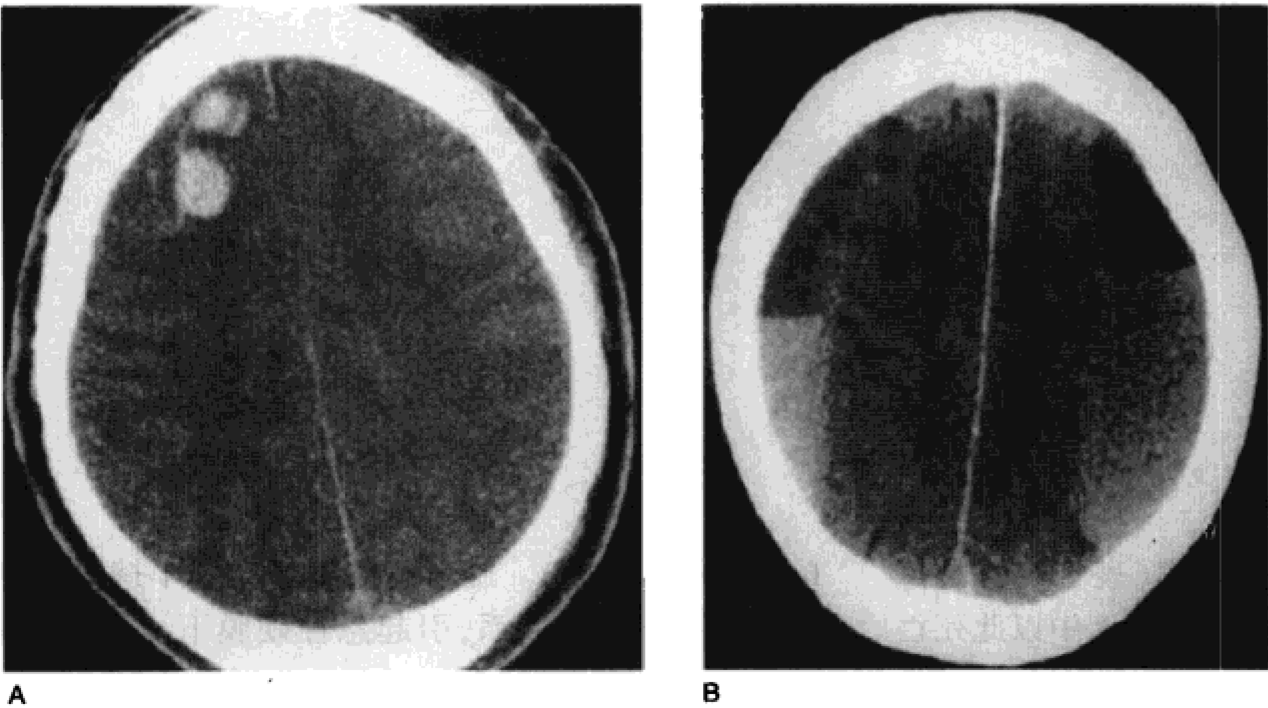


图 431-1 头外伤常见类型的CT。A,右额叶挫伤。B,一位有明显脑萎缩老人的两侧慢性硬膜下血肿。(纽约州锡拉丘兹市北方医科大学放射科 Kristen Lieberman 医师惠赠。)

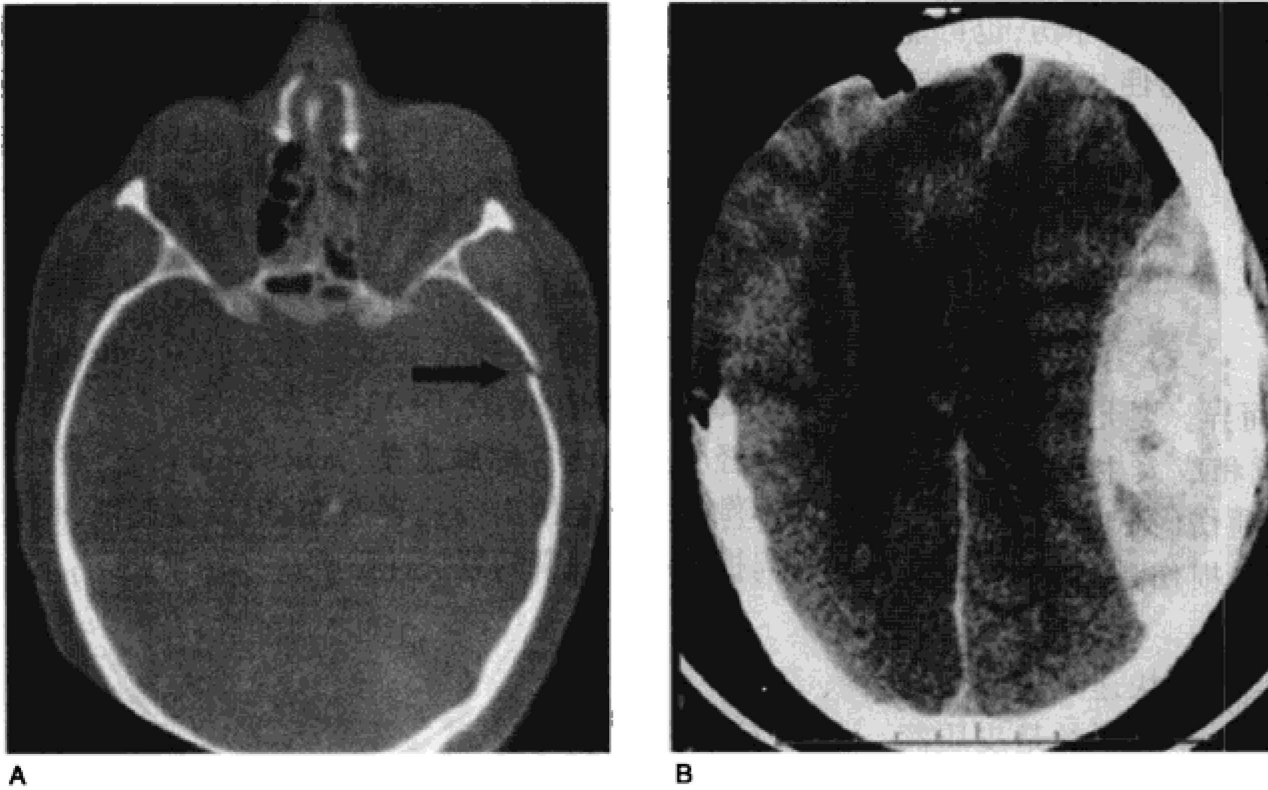


图 431-2 左侧硬膜外血肿的CT。患者此前曾因外伤而作右侧开颅术。A,骨影像显示脑膜中动脉区有一颅骨骨折(箭头)。B,脑影像显示硬膜外有一大血肿,颅内容物严重移位。(纽约州锡拉丘兹市北方医科大学放射科 Kristen Lieberman 医师惠赠。)

迅速矫治。

继发性损伤的内部原因是脑肿胀及其伴随的颅内压增高(ICP);脑外伤所致炎症反应,包括迟发性兴奋毒性神经元死亡;诱导细胞凋亡(细胞编程死亡)(apoptosis)等。ICP 增加如果它和局灶性损害造成深部脑组织变形和破坏,危害尤大。有一个重要观点必须强调,即一定要把脑灌注压(动脉压 - ICP)保持在 70 mmHg 以上,以保持脑的血流灌注。

头部外伤病人的临床检查

检查的主要目的是诊断脑损伤类型,确定神经系统情况是否还在恶化,以及立即需要做何内、外科干预。

按照格拉斯哥昏迷程度评分(Glasgow Coma Scale score),可以很快对脑外伤程度做出分类(表431-2),并对死亡率和神经精神病学转归作出准确评估。病人存活率还与年龄以及从其他方面测得的损伤程度和严重系统效应(如低血压)之有无等有关。格拉斯哥昏迷程度评分 13 ~ 15 被认为是轻度头损伤,9 ~ 12 为中度损伤,<8 为严重头损伤。

病情恶化时,神经功能水平定位是根据由嘴侧向尾侧(皮质至延髓)出现的功能丧失。意识水平抑制(第436章)表明脑干上行网状激活系统(reticular activating system)和大脑两半球功能失常,而脑干反射和脑神经功能仍应完好。但如果是与脑干功能失常有关,如经小脑幕的脑疝形成(transtentorial hernia-

tion)时,意识抑制常伴有两侧瞳孔不等大(anisocoria),这是第Ⅲ脑神经受到牵拉所致,肿块侧瞳孔较大;还有第Ⅲ脑神经引起的其他改变。如脑疝过程还在进行,使中脑核心严重变形,或脑干内发生出血,两侧瞳孔大而固定。这些情况一般都会使病人进入持续植物人状态(vegetative state)(第437章),或致死亡。因此可能发生脑疝的病人,必须在这种破坏性变化发生前,积极矫治。

治疗

初期处理要提高警觉,注意检查其他重要损伤,因为检查时病人不能合作,这些损伤可能不是很易发现的(第108章)。主要如颈椎骨折,肺和腹部损伤等。保护气道,维持血压和组织灌注,注意追查其他损伤等,都是至关重要的。

初期检查重点是确定损伤类型,防止二次(继发性)损伤。反复查体和影像检查,可以确定损伤程度和类型,确定所需内、外科治疗干预。

短暂意识丧失的轻微头损伤,一般认为仍应作CT扫描,并作一个时期的严密观察。脑震荡病人很少会再恶化,但可能发生震荡后综合征(postconcussionsyndrome),特征是注意力不能集中,同时处理几种任务的能力减低。这些缺陷可能持续多月,工作和学业都会受到严重影响。对医师来说,主要挑战是决定眼下的暂时性功能失常,是否会影响工作和学习。运动员就是一个特例,他们都希望尽快恢复运动生涯,对此的一般性原则建议是:高专业技能的运动员,要到所有脑震荡后综合征症候都已消失后,才能恢复运动。但是专业运动员往往走上另一极端,常在极短暂休息后,恢复竞技。一般应采取重视和保守态度较为稳妥。

表431-2

格拉斯哥昏迷评分

功能检查	反应	评分
睁眼	自动睁眼	4
	对语言作出反应(不一定是对命令性语言)	3
	疼痛反应	2
	毫无反应	1
最佳语言反应	定向性	5
	混淆但能交谈	4
	不当(骂人,叫嚷)	3
	无法理解的声音	2
	无反应	1
最佳运动反应	服从命令	6
	能对疼痛定位	5
	疼痛刺激时缩回肢体	4
	去皮质状态	3
	去大脑状态	2
	无反应(松弛)	1
总分		3-15

格拉斯哥昏迷评分在13分以下特别是<9分的病人,有意识改变或局灶性病征,须做较为严峻的处理。神经功能恶化,须立即进行影像检查。检查所见不一,自隐约弥漫性轴突损伤到明显的肿块性病变,包括脑挫伤,硬膜外血肿,硬膜下血肿等(图431-1和431-2)。这些严重损伤病人须收入重症监护病房(ICU),由专家治疗,一般都须包括气管插管,防止二次损伤。成人的肿块病变如硬膜外、硬膜下和脑内血肿,一般都须急症手术。神经系统症候迅速恶化时,应手术治疗,大量应用渗透性和肾性利尿剂,前者如甘露醇(mannitol)0.5~1 g/kg,后者如速尿(Lasix)(呋噻米〈furosemide〉制剂,20~40mg,静注),以防颅内压增至危险水平。如颅内压增高(ICP)是由于弥漫性脑损伤而非局灶性肿块作用,应做脑室造瘘术(ventriculostomy),或以其他器材监测脑压。如果格拉斯哥昏迷评分<9分,应监测ICP,并对ICP和脑灌注压持续处置。如ICP增至20~25 mmHg,处置应包括短期通气过度,由脑室系统小量引流脑脊液,反复应用小量甘露醇(12.5 g)等。长期通气过度不宜倡用,因为自体调节丧失可使局部血流发生难以预见的改变。如经过这些处置,ICP仍未受控,就须采取更进一步的措施,如大量巴比妥盐以减少脑血流的需要,或开颅做广泛性颅减压。虽然实验研究提示很多药物在防止兴奋毒性、改善自由基清理和防止细胞凋亡性级联反应上,可能有益,但在临床医疗中无一证实有效。即使是最基础的神经保护措施:中度低温,在临床研究中也是令人失望的。❶因此,对这些病人的临床治疗,仍以防止缺氧、低血压和ICP为基础。

初期急性强化治疗后的长期处理,包括精心用药、康复和心理治疗等。严重头部损伤幸存者的转归常甚不幸,人格、冲动控制和认知功能等都可发生戏剧性改变。对恢复独立生活功能的期望必须持现实态度,因为这些改变常使患者不能就业,在处理最基本的人际关系上亦有困难。如临床并无惊厥发作,抗惊厥药应只限于确有需要的人。伤后立即出现惊厥发作,提示以后在恢复期中也可能屡见复发。遗传对

转归也有影响,如有载脂蛋白 E4 多态性(apolipoprotein E4 polymorphism),提示预后更差。实验研究显示:调整可塑性(plasticity)能使病人功能到改善。

A 级论证文献

❶Clifton GL, Miller ER, Choi SC, et al. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. N Engl J Med, 2001, 344:556 - 563.
急性脑损伤后诱导低体温治疗无效。

推荐阅读

Butefisch CM, Davis BC, Sawaki L, et al. Modulation of use-dependent plasticity by D-amphetamine. Ann Neurol, 2002, 51:59 - 68.
D-苯丙胺能提高由训练诱导的脑功能改变。

Head Injury Task Force. Management and Prognosis of Severe Traumatic Brain Injury. New York: Brain Trauma Foundation, 2000.
纽约脑外伤基金会专家组大量复习文献,从循证角度为严重脑外伤的处理和预后提出的指导原则。

(王贤才 译;宁敏磊,袁梅琴 校)

第432章

大脑区域性功能失常的诊断

Jeffrey L. Cummings

神经系统很多病变都能累及大脑半球的特定或局灶性部位。阐明由此所致临床综合征的性质和程度,不但有助于脑病的定位,还能确定病因,指导药物或手术治疗(表432-1)。神经影像学的发展,如磁共振成像(magnetic resonance imaging;MRI),正电子发射体层摄影(positron emission tomography;PET)的应用,已使诊断大脑局灶性病变的能力大为提高,当然病人是否需要影像检查,仍须通过周密的临床检查才能确定。此外,确定特异性神经缺陷和现仍保存的功能,也能了解神经系统疾病对病人生命、日常功能以及社会和职业活动有何影响。这些资料在引导正确的康复训练上,都是至关重要的。

从临床病史可能得到引起神经症状的重要病因线索(第423章)。症状发生快慢和发展速度,有助于血管性病变(突发)、肿瘤(亚急性)和变性类疾病(进展缓慢)的鉴别。但是很多亚急性和慢性病变(如动静脉畸形)最初可能是以发作形式出现的,如癫痫发作和出血等。相关症状可能也有助于诊断,如转移癌病人的消瘦,脑脓肿病人的发热等。周密的全身检查可能发现与神经病有关的隐匿情况。

虽然神经系统常规检查可能已足以确定脑病部位,但周密进行的精神状态检查常仍必要,获取半球区域性功能失常的信息,以供深入检查的需要。但是精神状态的测试,往往由于时间不足、缺乏专门技能和对其重要性认识不够等原因而被省略。最常用的简明、规范、作用已被充分证实的床边测试法,即"简明精神状态检查表"(Mini-Mental Status Examination;MMSE),检测内容包括注意力,记忆,语言,计算,以及某些空间视觉能力等。当然像MMSE这样的简短测试评估,肯定存在一些局限,如不能发现重要而较隐晦的认知改变,需要通过更深入的神经精神或精神状态的检查,才能发现。举例来说,MMSE对额叶功能情况就不能作出评估。

神经精神测试(neuropsychological testing)虽有助于某些情况的阐明,但对床边神经或精神状态检查时尚无迹象的病变,很少能做出定位。神经精神检查最实用的情况是:虽然床边检查正常但有认知方面症状;正在制订康复计划时;区分正常衰老与认知的轻度病态改变;以及需要留下基础数据以供今后比较等。分析神经精神测试结果时,还要注意很多因素(如年龄,语言,教育程度,文化背景,疲劳等)都能影

表432-1

与半球局灶性脑梗死相关的神经行为与神经精神症候

受累结构	症候
前胼胝体	经皮质失语症 胼胝体性失用 左手触觉性失命名症 暂时失运动性缄默症
额叶下外侧(左)	Broca失语
大脑半球外侧(前和后)(左)	完全性失语
弓状束(左)	传导性失语
角回(左)	经皮质感觉性失语;失读及失写。角回综合征;失命名症
颞叶后上部(左)	Wernicke失语
海马(左)	语言遗忘
枕叶内侧	偏盲;幻觉释放
顶叶后	单侧忽视;病感失认
海马(右)	非语言性遗忘
下纵束(右)	面容失认;环境失认
皮质距状区(左);胼胝体压部	失读但不失写;颜色失命名症
皮质前扣带区(双侧)	失运动性缄默
两侧顶区	Balint综合征
下纵束(两侧)	视觉失认;面容失认;环境失认
皮质枕叶(两侧)	大脑盲;Anton综合征
海马(双侧)	遗忘
桥脑底	闭锁综合征
丘脑核	记忆失常,持续言语;测验缺陷;神情冷漠

响测试表现。

大脑皮质

大脑皮质(cerebral cortex)分区有成对的额叶,颞叶,顶叶,枕叶等,有人还以边缘叶为第五叶。进一步分区是按细胞结构(Brodmann 区;彩页5图432-1)和联结性划分的。最能直接影响或被外界影响的区域称为初生皮质(primary cortex)或同型皮质(isotypic cortex),包括枕叶的初级视皮质(Brodmann17 区),颞上回的听皮质(Brodmann41,42 区),顶叶前部的体感皮质(Brodmann3,1,2 区),额叶后部的运动皮质(Brodmann4 区)等。这些脑区发放和接受周邻单一形式联合皮质区(unimodal association cortex)冲动。特定形式内的运动程序和感觉刺激在这里进行高级加工。它们还发放和接受皮质异型联合区冲动,位于顶叶后下区和皮质额前区。不同感觉方式得到的信息在这里汇集。后联合皮质信息向前进入额前联合皮质,和边缘信息在此整合,对外界偶发事件做出意向性反应。还能分出一个功能和解剖单元即边缘叶,包括部分额叶和颞叶以及皮层下结构(如扁桃形结构和腹侧纹状体 < ventral striatum >)。这些皮质功能区的分布见彩页6图432-2,本章所用脑回和脑沟界标见图432-3。

额叶

人类额叶(frontal lobes)是最大脑区,几占整个脑表面积1/3。额叶相对增大,是人类与其他非人灵长类及其他哺乳动物最突出的静态神经解剖特征。额叶介导实施认知功能,也是保持行为完整性所必需的。智商(IQ)测试是以结构性问卷方式,检测充分明确的语言、记忆和空间视觉技能,额叶广泛损害的人,也能完成得很好。但在社会和现实生活中,需要思维的灵活性和计划性,因此有额叶损害的人可能难以应对。这种对正在发生的内、外事件进行自我监护,选择适当反应的能力,就是实施或执行功能的实例。专为评估额叶功能的神经心理测试,可能有助于额叶缺陷的发现,这是床边测试时难以发现的。

额叶包含位于中央沟前岸的初级运动区(Brodmann4 区)和它前面的所有灰质,组织和发放行为性输出。额叶各区投射下行至皮质下组织,包括脊髓,脑干神经核,丘脑,基底神经节等处。现已发现5条不同径路,是额皮质各部与纹状体、苍白球(globus pallidus)和丘脑的联系通路。同一径路内不同组织的损害,表现的行为和认知综合征可能是相似的。

4区前同型区就是Brodmann6区和8区。它是运动系统单向联络皮质,称为**皮质运动前区**(premotor cortex)。再向额上回内侧延伸,即为运动辅助区(supplementary motor area),运动径路是由初级感觉运动皮质、前运动区和运动辅助区发生的。涉及此路径的损害,可使对侧肢体肌肉无力,或丧失对手指精细运动的协调。语言-优势半球前运动区损害,可使语言的运动程序发生紊乱,即皮质性构音困难(cortical dysarthria)。刺激一侧辅助区,能引起身体两侧的自动症(automatism)。

Broca 区(Brodmann44 和 45 区)位于前运动区的下面,即**额叶岛盖**(frontal operculum)。语言优势侧此区损害引起一种典型语言障碍**失语症**(aphasia),即不能有序说话,这是一种非流畅性失语(nonfluent aphasia),患者吐出的语言很少,为语法错误的短语,用词不当,复述障碍。但理解能力还相对保持较好。Broca 失语症病人常苦于说话困难。右半球 Broca 对应区损害时是丧失语言中运用音韵能力,不能表达语言的抑扬顿挫和情感色彩。癫痫发作时的电活动波及运动和运动前区时,能引起复杂自动症(出现协调的自动性活动),强直性对抗性头动,对侧肢体为强直性体姿,并有对侧的阵挛性运动。

失用症(apraxia)时虽然肌力、感觉和理解等仍相对完好,但不能从事规定的运动。脑有一个半球主司肢体动用,因此左半球运动前区损害能引起同侧或交感性失用和对侧麻痹。

额叶视区(在 Brodmann8 区)和辅助视区控制眼动,发出眼动径路,电刺激此区,引起向对侧的同向偏斜(conjugate deviation),部分破坏则为同侧凝视偏斜。

皮质背外侧额前区包括 Brodmann9 区和10区,都在额叶凸面。此区损害引起的实施功能障碍,表现为记忆提取缺陷(memory retrieval deficit),说话流畅性减低,不能从事抽象思维。记忆缺陷的特征是自动回忆和保存已有回忆的障碍。任何一侧损害都可使语言流畅性减低(即1分钟内说出的动物名称数量

减少),右侧损害时作图变化的能力减低(非语言性流畅障碍)。背外侧额前区径路损害时,改变认知模式困难,反应抑制障碍,注意力不能持久。他们也很难从一种反应方式转变为另一反应方式,常常重复自己的话或动作。典型表现是**刺激约制**(stimulus-boundedness),可以看出他们的行为是受环境影响的。要他们把时针拨到11:10时,他们可能是把一个钟的针拨到11,再把另一个钟的针拨到10。这种现象的极端表现就是**利用行为**(utilization behavior),即把手所能及范围内的物件拿到手里,自动按他日常动用的方式来运用,而不管当时的情况和实际。额叶损害常引起抑郁和躁动。背外侧额前区功能失常时出现的额颞叶痴呆症(包括Pick病)很有戏剧性,也能发生Alzheimer病。基底神经节病变(Huntington病,Parkinson病)时也能出现额-皮质下径路失常和执行功能异常。大脑中动脉前支血栓栓塞性病变和肿瘤可致背外侧额叶综合征。慢性精神分裂症和抑郁症病人也能出现类似行为,这与功能性影像检查时代谢率较低的情况是符合的。

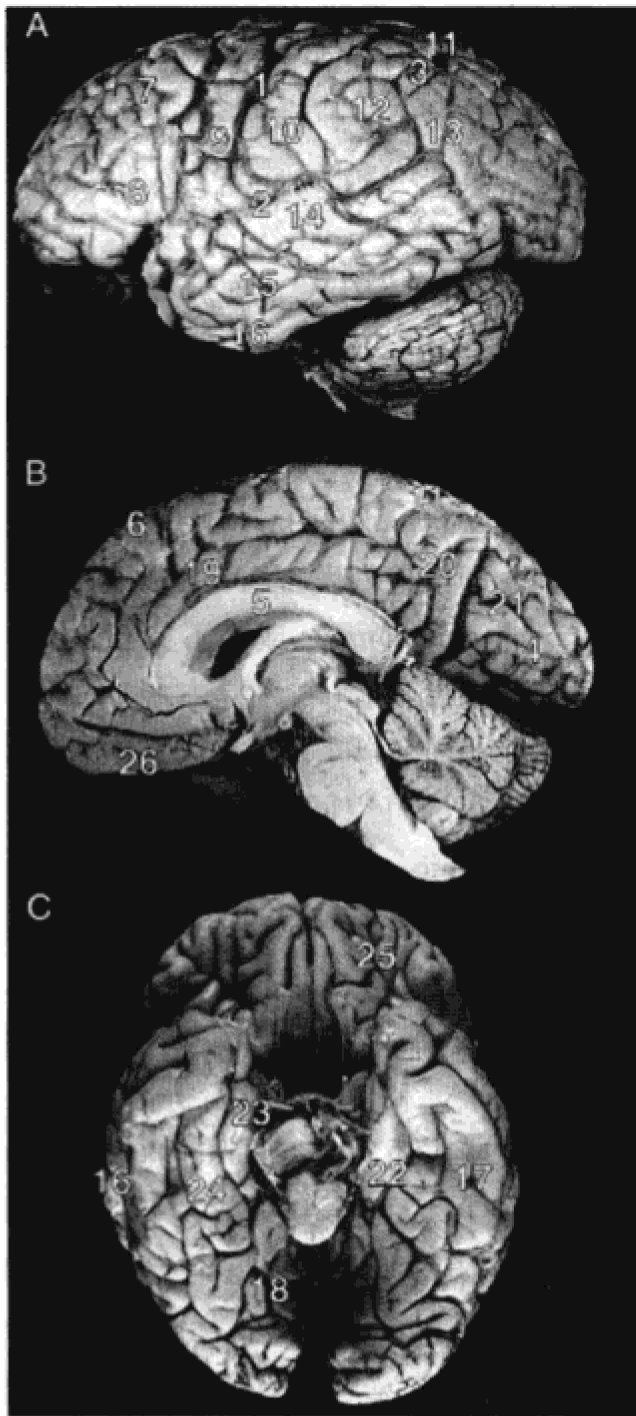


图432-3 大脑皮质侧面、矢状面和下面所见的沟回界标。1. 中央沟;2. Sylvius裂;3. 顶内沟;4. 距状沟;5. 胼胝体;6. 额上回;7. 额中回;8. 额下回;9. 中央前回;10. 中央后回;11. 顶上叶;12. 缘上回;13. 角回;14. 颞上回;15. 颞中回;16. 颞下回;17. 梭状回;18. 舌回;19. 扣带回;20. 楔前叶;21. 楔叶;22. 海马旁回;23. 海马回沟;24. 枕颞回;25. 额叶眶回;26. 直回。(加州大学洛杉矶分校〈UCLA〉神经影像实验室惠赠。)

一般神经心理测试时,皮质**眶额区**(orbitofrontal cortex)损害难以发现,它们常表现为社会行为紊乱,如不能自控,冲动,不能做出机敏反应等。特发性强迫症(idiopathic obsessive-compulsive disorder)时,眶额皮区和尾核代谢增加。此区径路损伤,可致获得性强迫行为,有时发生躁狂。闭合性头部外伤和颅前窝脑膜瘤(meningiomas)时易于伤及此区。这些损伤还可伴有**失嗅**(anosmia),为嗅束(olfactory tracts)损伤所致嗅觉缺陷。

额叶内侧有前扣带回(anterior cingulate gyrus),此区皮质分析刺激的情感因素,如受损伤,将出现神情冷漠,对生活缺乏兴趣,缺乏活力,活动减少。严重时可致**运动缺失性缄默症**(akinetic mutism),一般发生在此区两侧损害时,患者觉醒不睡,不活动,缄默无语。额叶内侧损害,可能由于大脑前动脉属支病变,或为脑内区肿瘤所致。

经皮质的运动性失语(transcortical motor aphasia)常为左额叶内区损害所致,也可能是使Broca区与额叶异型皮质区分离的病损引起的,如大脑前、中动脉供血边缘区带的梗死。与Broca失语相似,也是非流畅性的,但复述短语的能力保存较好。

顶叶

中央沟是顶叶(parietal lobe)的前缘。顶叶和颞叶是由Sylvian裂(大脑外侧沟)和枕叶的假设连线分开的。Brodmann3区位于中央沟后壁,它与1区和2区一起,都是皮质同型初级体感区。Brodmann3区和5区构成顶上小叶,位于顶叶矢面,以顶内沟与顶下小叶分开。顶下小叶又可分为居前的缘上回(supra-

marginal gyrus)(Brodmann40 区)和居后的角回(angular gyrus)(Brodmann39 区)。位于体感、视觉和听觉接受区间,顶叶大部分都与单型和异型感觉处理有关。顶叶和颞叶左右半球间功能明显不对称。很多行为综合征已发现与顶颞枕交接区相关。

初级体感区损害时,躯体对侧感觉丧失。基本感觉形式如触觉,温度觉,痛觉等,一般都仍存在,但高级体感信息的感受则有障碍,如对刺激强弱差异的敏感性减低,识别刺激发生方向的能力丧失,两点辨别力消失等。这些感觉缺陷,临床上即表现为**实体感缺失**(astereognosis)和**皮肤书写觉缺失**(agraphesthesia),前者是不能以触觉识别物件,后者是不能领悟在手心书写的数字。由于视辐射(optic radiations)行经白质,顶叶后部损害可致对侧同名下象限盲(contralateral inferior homonymous quadrantanopia)。源出顶叶的癫痫发作,最常见的先兆是对侧麻刺感。一级感觉区损害一般不影响痛觉感受,但此区癫痫活动是可能有疼痛体验的。顶叶更后部分癫痫灶区伴随的先兆,是体形和体位的扭曲。如感到身体某一附件缺失,或有多出的肢体存在,或有眩晕或其他运动感。

与顶叶有关的高级认知功能障碍,视受累半球而定。顶叶左侧损害时最常发生的典型改变是在交流(沟通)、理解和语义领悟方面的缺陷。顶叶异型区损害可致**皮质性感觉性失语**(transcortical sensory aphasia),特征是语言理解能力缺陷,复述能力则仍相对为好。顶叶左下和内在弓状束损害可致**传导性失语**(conduction aphasia),患者复述障碍,但自己说话和理解仍正常。

读、写是顶叶左侧功能,失读(alexia)合并失写(agraphia)病人,损害一般累及左顶叶角回。左角回损害则是发生**命名性失语**(anomic aphasia),患者不能命名物件。但大脑皮质很多部位的损害,也能发生失命名症(anomia),也是变性痴呆症(degenerative dementia)的常见早期症候。因此失命名症本身定位意义不大。

失写、左右定向障碍、手指识辨障碍(不能说出特定手指名,如中指、无名指等)和失算(acalculia)(不能做简单运算)的四联征,构成 Gerstmann 综合征,为左角回损害所致。但单项缺陷无定位意义。

失用症时病人很少做手势,或不能做出要求的体姿,见于左下顶小叶、皮质左运动前区和胼胝体(corpus callosum)等处损害时。如给予实物操作,情况会好些。顶叶性失用症常伴有传导性失语。

右顶叶损害常有**半隙疏忽**(hemispatial neglect)现象,损害对侧被忽视区间的刺激不能引起患者的关注。如不能发现左半视野、左半躯体刺激,来自左半区间的听觉刺激,或整个左半区间的任何感觉刺激。较轻型忽视称为**消除**(extinction),患者能发现对侧刺激,但当两侧刺激同时出现时,只对同侧刺激做出反应。额叶右背外侧、扣带回、壳(putamen)、丘脑等处损害,都有疏忽报道,但与右下顶小叶损害关系最为密切。额叶损害相关疏忽,可能造成对侧肢体反应减低。急性疏忽(如卒中时)可很严重,但常能恢复。左顶叶损害也能暂时发生疏忽,但一般都能迅速消失,不像右侧脑损害时发生的疏忽那样重。

病态失认感(anosognosia)即不能识别自身缺陷,常伴有右顶叶损害所致半隙疏忽。患者否认自己左侧轻偏瘫(left hemiparesis),偏侧感觉缺失(hemianesthesia)或偏盲(hemianopia)的存在,想完成自己不可能做到的活动。即使他们发现自己的缺陷,也会表现出病态冷漠(anosodiaphoria),或毫不关心。

很多研究都指出顶叶(特别是右半球顶叶)有视觉空间功能(visuospatial function)。右顶叶损害时这方面功能受累较重的有空间点的定位,线走向估计,拓扑定向(topographic orientation),深部感觉,面像区分等。但非优势半球的顶叶损害难以确定。视觉空间缺陷包括单侧疏忽,床边即能检查,可请病人作图(如画花,画钟),或临摹(如画圆,菱形,方形之类)。

综合动物电生理和切除试验所得信息提示:视觉信息最初是在纹状皮质(striate cortex)(枕叶 Brodmann17 区)处理的,以后再分由两条途径进一步处理。腹侧途径向前进入颞叶,主要是确定视觉刺激,即"何物"途径("what" pathway)。背侧途径涉及枕顶连接区,作用是确定视觉刺激位于何处,即"**何处**"途径("where" pathway)。枕叶和枕颞边缘处损害都能发生视觉障碍。

枕叶

枕叶(occipital lobe)是皮质分区中最小的,位于大脑的最尾端。同型一级视觉接受区(Brodmann17 区)形成枕叶内侧面距状沟唇缘。上唇接受对侧下

视野的视觉传入，下唇接受对侧上视野的视觉传入。单型视觉联合区18和19形成的同心圆围绕17区。枕叶损害表现为视觉改变，常以相应同名视野缺损出现。孤立性枕叶综合征较少，部分也与枕叶较小有关。

皮质盲(cortical blindness)即两侧枕叶或其传入通路破坏所致失明时，瞳孔反应仍在，说明向脑干的视觉输入还是完整的。如伴有视皮质损害或更外周性致盲病因，就可能出现否认失明现象即Anton综合征。此征患者走路时可能碰撞物体，一般智能亦常减低。

枕叶损伤可以通过两种机制中的一种而致发生幻觉(hallucination)。任何病因性失明，都可有**幻觉释放**。视觉丧失是皮质引起时，这些幻觉出现在相关视野缺损，可能复杂而持续。**发作性幻觉**(ictal hallucination)源出枕叶或颞叶。由17区发生的，一般是由外周向视野中心移动的光亮(或黑暗)。源出18或19区的局灶性发作，可能不动而有搏动性，同侧和对侧偏野都可发生。更复杂的视幻觉大多源出颞叶。

两侧枕顶区损害，可出现**画片中动作失认**(simultanagnosia)现象。患者每次只能关注到视野中一小部分，因此很难理解全画情境。Balint综合征三联征中，除此征外，另外两项就是视觉性共济失调(optic ataxia)和胶状凝视(sticky fixation)，前者是不能以视觉引导臂动，后者指很难由凝视一物转为凝视他物。枕叶损害时还可发生运动感觉的选择性缺失。不伴有失写的失读症，是一种分离综合征(disconnection syndrome)，左角回由于左枕损害和胼胝体损害而与视觉信息分离。最常见病因是左半球枕顶白质梗死，而胼胝体压部和视辐射也同时受累。常有相关右侧同名偏盲。

视觉失认症(visual agnosia)即不能感受视觉含义，见于更近腹侧的枕叶损害时。又可分为感知性失认(apperceptive agnosia)和联合性失认(associative agnosia)，前者是除视觉刺激的最基本方面如色彩和运动外的所有感觉缺陷，后者是不能识别刺激，尽管患者的视觉通路完好无损(表现如不能画出物像)。不过无论是有哪型视觉失认，也不能通过其他感觉模式(如触摸)来识别物件。检查失认症时，要注意衡量语言和以非视觉方式识别的能力。视觉性失认症一般是由两侧枕颞区损害引起的，累及下纵束，并常伴有其他视觉障碍。颞叶中腹侧视觉通路前方损害，也能造成视觉失认症。**全色盲**(achromatopsia)是获得性色盲，一般累及单一偏侧视野，是对侧枕内区损害引起的。**面容失认**(prosopagnosia)是不能识别熟悉的面容，当然也可表现为不能区分同一类别的物体(如农民不能辨认自家饲养的母牛)。最常见的是腹侧枕颞区舌回和梭状回的双侧损害，但单侧(右侧)损害也能引起此征。同时还常伴有环境失认症，即不能识别熟悉的场所。

大脑后动脉属支梗死，是枕叶损害的常见病因；头部外伤、肿瘤和其他很多病变也能伤及枕叶。另如Alzheimer病时伴随的皮质后部萎缩，Creutzfeldt-Jakob病，有Lewy小体的痴呆症等，也都可能累及枕叶结构。

颞叶

颞叶(temporal lobe)分界后为枕叶，上为Sylvius裂(大脑外侧沟)。外表面有颞上、中、下回。下表面是枕颞回和更靠内的海马旁回(parahippocampal gyrus)。后者和杏仁体、海马和颞极，都是边缘组织(见后)。一级听区(Brodmann41，42区)位于Sylvius裂内，颞上回横部(Herschl回)。除了这个同型皮质外，颞叶主要是由边缘旁皮质和单型及异型联合皮质构成的，颞叶前部通过钩束(uncinate fasciculus)与眶额区相连。后以弓状束与更靠外的额叶相连。部分视辐射(Meyer袢)行程通过颞叶，因此颞叶损害有时能引起对侧上象限盲。颞叶及其周邻组织病变，常有癫痫发作。

单侧一级听区完全破坏，不会出现明显的听觉缺陷。急性双侧破坏(如两侧大脑中动脉梗死)幸甚罕见，但可引起**皮质性耳聋**(cortical deafness)，患者对任何类型声音皆无行为反应。经过一定时间，情况常能有所好转，患者表现有了一些听力，但**听觉性失认**(auditory agnosia)则可持续存在，即识别声音的能力缺陷。听觉联合区受累时也有此情形，患者不能掌握声音的含义，如汽车喇叭声和电话铃声等。由于此区位置靠近对语言理解有重要意义的区域，因此听觉失认很少不同时伴有语言缺陷的。检查听力时，必须注意检查语言功能。有一种**单纯性辨语聋**(pure word deafness)，患者不能理解所说的话，但有时并无更常

见的听觉失认，这是两侧损害把一级听区与后联合皮质分开所致，一般都伴有 Wernicke 失语。

左半球颞叶后上部损害引起**Wernicke 失语**，特征是说话流畅而语言错乱，对语言的理解和复述能力也减低。患者运动性语言功能完好，语法结构也能保持，但运用短语（phrases）则错误百出，拼写也常出错（错语症，paraphasias）。失命名症、失读症和失写症都有。但与 Broca 失语症时患者表现的沮丧情况不同，Wernicke 失语症患者对自己的缺陷满不在乎，对各种形式的语言治疗大多热情不高。

右半球相当于左半球 Wernicke 区的部位损害时，可见**感觉性失语韵症**（语调缺失）（sensory aprosodia），患者不能以音调的抑扬顿挫，表达话语的感情。

选择性**失乐感症**（amusia）即不能接受或欣赏曲调和旋律，见于颞叶右后或顶叶下部损害时。右颞叶损害引起的缺陷常甚隐晦，须做空间定向、精密视觉分辨和嗅觉分辨等特殊测试。

颞叶引起的癫痫可能使现行语言功能改变，引起感觉、情绪或心理现象。由颞上回产生的听幻觉从单音到复杂语言不等，而源出颞叶的视幻觉则一般都是复杂场景或视觉记忆。

边缘叶

位于新皮质和脑干组织之间的边缘叶（limbic lobe；拉丁语 limbus 意为边缘），在大脑半球内侧面形成一环。它的组成前为胼胝下回，向上弯曲并环绕胼胝体的扣带回，以及颞叶内下的海马旁回。颞极、额叶眶额区和边缘系统的部分皮质有时也被包含在边缘叶的定义中。边缘皮质与 Brodmann23，24，25，28，35 区相连。与新皮质 6 层结构对比，边缘叶皮质是由 3 层原皮质（"古皮质"）（archeocortex）（海马结构和齿状回）、3 层旧皮质（paleocortex）（海马旁回）和过渡性近异生皮质（transitional juxtallocortex）（扣带回）等构成的。

综合解剖研究、动物试验和人类观察资料，提示边缘系统在情感体验、脏器反应和记忆储存等方面都有作用。边缘系统连接皮质，大多是投出到联合区。边缘区与号称自主神经系统"首席神经节"（head ganglion）的下丘脑联系密切。动物实验时，前扣带区皮质和眶－岛－颞区皮质电刺激，能引起血压，运动，瞳孔开大、流涎、膀胱收缩、呼吸等改变。人类这些区域在癫痫发作时也能引起类似的自主神经改变，包括性欲高潮（orgasm）。但边缘叶损害一般不致引起有临床表现的自主神经改变，部分是由于皮质下组织如海马在介导自主神经反射上的独立性，部分也由于很多边缘组织与下丘脑有联系。

源出边缘组织的癫痫活动，有典型脏器和精神表现。嗅觉一般是令人不快的气息，主要与颞叶内侧钩区相关。大脑外侧裂内盖区受累时有自主神经和味觉改变。心理感受方面，除意识障碍外，可有似曾相识（déja vu），识旧如新（jamais vu），梦样状态，人格解体（depersonalization）等心理感受。有时还可见到明显急性抑郁、恐惧或极度愉快等情况。颞叶新皮质与深部边缘组织联系密切，因此很难确定见到的发作现象是边缘组织还是新皮质受累。

边缘叶损害能引起严重记忆缺陷。无论是颞叶切除术还是其他情况（如头钝性外伤、脑卒中或疱疹性脑炎）引起的两侧颞叶前部功能失常，都能引起**遗忘症**（amnesia），这是一种不能形成新的阐释性记忆的重度缺陷。一侧损害时缺陷稍轻。颞叶右前损害时，非语言性识别如面容记忆受累较重。储存阐释性记忆，似需海马参与，而情感性记忆则需有邻近的杏仁体参与。

除记忆缺陷外，两侧前颞叶损害还能引起**Klüver-Bucy 综合征**，表现如性欲亢进（hypersexuality），思维奔放（hypermetamorphosis）（探索行为过多），情感淡漠（emotional placidity），口交欲念亢进（hyperorality），失认症等。

半球特异化

多数人都以左半球主司语言和理解。右利手者语言代表区（speech representation）96%～99%在左侧，两侧语言代表区罕见。左利手或混合利手（mixed handedness）者语言代表区大多（70%）只限左半球，15%为双侧性，还有 15%为右脑主导语言。右利手者左半球损害所致失语症，一般比左利手者的同等损害时重，持续时间也更长。这种不对称，在表达性语言（expressive language）时更为明显；绝对右利手者的右半球中，有一定程度的综合能力。除右利手者外，

女子整体来说,大脑偏侧化(cerebral lateralization)的倾向也较低。

右半球优势表现在形态的体感和视觉识别,定向和透视,乐感能力,情感的感受和表达等方面。优势半球不限于一个,在从事特定任务上,任何一边半球都可能是优势半球。

分离综合征

局灶性损害至少可以两种方式发生影响:一是直接伤害从事某项运作的神经元结构,妨碍该运作的进行,阻碍该区的信息输出;二是损害也可能破坏连接两结构的白质径束,影响它们相互作用,但结构本身仍保持完好。两种结构保存各自的独立功能,而连接和相互作用则被破坏的情况,即为分裂综合征(disconnection syndrome)。

人类最突出的分离综合征见于胼胝体切开术和其他损害后。为控制顽固癫痫而做胼胝体切开术的病人,一般行为正常。但在实验情况下,刺激一侧半球时,表现就像有两个分开的大脑。如接受胼胝体切开术者蒙眼时放在左手的物件,只能由他的右半球感觉到,他能从很多其他物件中选出一个与此相似的物件,说明其他识别特征,但却不能说出该物名称,或以语言对该物作出描述。如果该物是放在右手,信息就能到达左半球,说出该物名称也无困难。但在日常情况下,由于视觉刺激进入两侧半视野,又能以两手触摸物体,因此分离障碍可能不致暴露。分离综合征的其他实例如失读而无失写,交感性失用,传导性失语(见前)等。

推荐阅读

Bogousslavsky J,Cummings JL (eds). Behavior and Mood Disorders in Focal Brain Lesions. Cambridge:Cambridge University Press,2000.
专著:《局灶性脑损害时的行为和情感障碍》。

Cummings JL,Mega MS. Neuropsychiatry and Behavioral Neuroscience. New York:Oxford University Press,2003.
专著:《神经精神病学和行为神经科学》。

Mesulam M-M. Principles of Behavioral and Cognitive Neurology. 2nd ed. New York:Oxford University Press,2000.
专著:《行为和认知神经病学原理》,第2版。

Stuss DT,Knight RT(eds). Principles of Frontal Lobe Function. New York:Oxford University Press,2002.
专著:《额叶功能提要》。

本章所述内容,以上四书都有更详论述。

(王贤才 译;宁敏磊,袁梅琴 校)

第 433 章

ALZHEIMER 病及其他认知障碍

Jeffrey L. Cummings
Mario F. Mendez

遗忘

定义

记忆是储存、回忆新信息的能力。遗忘(amnesia)是记忆障碍,指学习新信息的困难。临床遗忘症大多与新近记忆障碍或储存新信息有关。

记忆有 4 种不同类型(表 433-1):时间性,明晰还是含糊性,机械性,程式性。时间类是最重要的,它把记忆分为短期和长期两种。短期记忆是把信息保存 1 分钟或更少时间,它与初级记忆、即时回忆和持续注意几乎是同义语。长期记忆是把信息保存 1 分钟以上。它有两种类型;近期记忆(二期记忆或新学)和远期记忆(三期记忆或已存信息的提取)。临床医师有时把短期记忆误用为近期记忆。

另一个相关性正在增加的区别是明晰记忆与含糊记忆之分。**明晰记忆**(explicit memory)是"阐释性"的,具有事实性,有意识地回忆情境(episodic)(特定或独特事项)或类属(generic)(分类或类别关系)信息。**含糊记忆**(implicit)与此相反,它不是有意识的回忆,一般涉及技能而不是事实的掌握。临床遗忘性障碍主要是指情境型的明晰信息而言。

记忆需要很多机制。识记或铭记(registration)指对信息的关注度足以启动记忆的储存。编码(encoding)或储存(storage)则是形成记忆的实际过程。巩固(consolidation)是指信号存放为长期记忆所需的时间过程。**提取或检索即随意再现**(retrieval),为对已有明确信息的回忆,一般可由识别(recognition)过程来测试(即从多个选项的选择)。**顺行性遗忘**(anterograde amnesia)指对现在发生的记忆困难,**逆行性遗忘**(retrograde amnesia)则指脑伤前储存记忆的丧失,时间从数秒钟到多月不等,以头部损伤后最为常见,恢复期逐渐消失。大多数遗忘症主要都是顺行性的。

此外,遗忘还可以某一模式的记忆为主,如可能表现为词语性遗忘(verbal amnesia)或视觉性遗忘(visual amnesia)。

病因和流行病学

临床遗忘症原因很多,如 Alzheimer 病及其他痴呆症,缺氧或缺血性损伤,海马硬化(hippocampal

表 433-1

记忆的类型
按时间分类
短期记忆(初级或即时记忆)
工作记忆(短期记忆的运作)
长期记忆
二级或近期记忆
三级或远期记忆
按记忆内容的清晰或含蓄分类
清晰或(事实)陈述性记忆
情节或特征记忆
语义或类属记忆(分类关系)
含糊记忆
程序记忆
引发性记忆
按记忆机制分类
识记(铭记)
贮存和编码
巩固
检索和识别
模式分类
语言
视觉

表 433-2

遗忘病因

Alzheimer病及其他痴呆症
轻度认知障碍
脑血管性
　大脑后动脉或其他累及海马的卒中
　丘脑内侧核梗死
　前交通动脉瘤破裂
缺氧、缺血性脑病或低血糖症
海马硬化
头部外伤
脑炎
　单纯疱疹病毒及其他感染
　边缘组织及其他癌旁综合征
累及边缘系统的质块性损伤
硫胺缺乏(Wernicke-Korsakoff综合征)
癫痫发作
电惊厥治疗
颞叶手术
暂时性完全性遗忘症
精神性遗忘症

sclerosis),脑外伤,大脑后动脉属支卒中,疱疹性脑炎,丘脑和下丘脑肿瘤,癌旁综合征(paraneoplastic syndrome),Wernicke-Korsakoff综合征,两侧颞叶手术,癫痫发作等(表433-2)。遗忘往往是以多项认知缺陷为特征的痴呆综合征的始发症状。没有其他认知缺陷的遗忘,常为边缘结构(如海马或下丘脑或丘脑特定神经核)病变所致。

病理生理

遗忘提示边缘系统损伤,即颞叶中海马和中线边缘组织如穹隆、乳头体、丘脑背内侧核等。这些组织加工记忆痕迹,最终广泛性储存在整个皮质联合区。临床遗忘症一般都是两侧颞叶边缘组织损害引起的。左半球边缘组织的较大损伤,主要是引起词语性遗忘,右半球边缘组织较大损伤则以视觉性遗忘为主。额叶-皮质下通路也在旧信息的提取中起作用,额叶-皮质下通路障碍时,即可发生以记忆不良为特征的提取缺陷综合征(retrieval deficit syndrome),但识别能力仍能保存。

临床表现

记忆症状的评估须赖对近期记忆的集中检查,可由定向,陈述病史能力以及对近期事件的了解等开始,所有这些事项,都能反映病人记忆的完整性。检查词语记忆的常用方法之一是词列学习法(word list learning task),但用作筛查时,3~4个词语可能即足矣;扩大检查时,可用10~16个词语,并做多次重复。3~4个词语试验时,检查者重复这些词语,直至病人自己能够复述,5分钟后检查者再让患者回忆这些词语。正常人应能学会所有词语。以较长词语表测试时,检查者读过词语表后,让病人立即尽可能回忆表上词语。检查者这样重复3~5次后,间隔15分钟或更长时间,并把病人注意力转移到其他任务后,再来测试病人自动回忆词语学习能力如何。正常人经过3~4次重复,对表中词语大多都能学到,在延时回忆中,可以自动回忆的词语应在2/3以上。然后检查者检查识别记忆并以分类和多项选择法和提取不能回忆的词语。正常人应能完全再识。筛查视觉记忆可测试病人对过去所画3~4张画的延时回忆,也可以是以前藏匿在室内的3~4个物件。最后检查远期记忆,让病人回忆个人生活中3~4件公众事项。

诊断

"记忆丧失"可能是由于关注或其他认知过程的缺陷,而不是遗忘所致。记忆症状的鉴别诊断首先要排除谵妄(delirium)和急性意识错乱状态(acute confusional state)(第26章)。记忆功能正常,提示唤醒和关注机制正常。一般说来,谵妄病人的关注波动性极为突出,并有感觉和其他异常。

除谵妄外,还须鉴别神经病因性遗忘与"心理源性遗忘"(psychogenic amnesia)综合征。有转换反应(conversion reaction)及其他精神性机制(第426章)的病人,可能表现为以远期记忆缺失和个人同一性(personal identity)或个人信息丧失为特征的记忆障碍。但与真正遗忘症截然不同,心理源性遗忘病人近期记忆是完好的,也能接纳和学习新信息。

有两个与年龄相关的孤立性记忆障碍。一是与衰老过程本身有关的轻度记忆丧失。有些50岁以上的人出现与正常衰老有关的记忆提取困难,说不出正确姓名和一些近期事项。确定年龄相关性记忆障碍的条件是:记忆测试评分低于青年人;记忆困难已影响到日常生活,尽管智力情况仍属正常;无痴呆及有关内科和精神性病因。年龄相关性记忆障碍不是真正的遗忘症,也不是痴呆的先兆。另一种年龄相关性记忆障碍是一种轻度认知障碍(mild cognitive impairment)。但与年龄相关性记忆障碍不同,轻度认知障

碍时的记忆测试评分比年轻人和同龄老人都低，也没有其他智力障碍或痴呆。但此症常是发生痴呆特别是 Alzheimer 病的前兆。

最常见的遗忘综合征是痴呆。世界各地至少有7%的65岁以上和近半数85岁以上老人有某种形式的痴呆症，他们中间，约2/3是 Alzheimer 病。此外还有痴呆的其他认知缺陷如失语、失认、实施障碍等，也可把遗忘与痴呆区别开来。

局灶性遗忘综合征大多是颞叶边缘区损害引起的。大脑后动脉属区局部卒中，能累及海马组织。缺氧和缺血是残留记忆障碍的常见原因，特别是心肺复苏后发生的。老人中发现的相关病变是海马硬化(hippocampal sclerosis)，一般是此前经历的1次以上缺氧引起的。脑外伤(第431章)累及两侧颞叶边缘区，是遗忘的另一常见病因。外伤后(顺向性)遗忘程度，是提示头损伤轻重的可靠指标。伤后遗忘<1小时的，一般提示轻度头损伤；外伤后遗后>1日，提示重度头损伤。单纯疱疹脑炎是最常见散发型感染性脑炎(第451章)，常伤及海马，引起遗忘。此外，复杂性局部和泛发性癫痫发作(第434章)像电惊厥疗法(electroconvulsive therapy)一样，也能暂时破坏海马记忆功能。

乙醇中毒及硫胺缺乏，累及中线边缘组织，引起 Wernicke-Korsakoff 综合征(第458章)。除严重顺行性遗忘外，患者常有近数年来远期即旧信息的提取困难。不过实际上他们会以虚构(confabulation)来填充记忆缺口。Wernicke 脑病表现为急性谵妄，眼动性轻度眼球震颤(nystagmus)，共济失调等。前交通支动脉瘤破坏，也能造成遗忘，这是中线边缘组织特别是穹隆缺血引起的。

暂时性全部遗忘(global amnesia)是一种短期记忆障碍，原因尚未肯定。见于老人，估计是暂时性缺血性发作引起的，其次也可能是癫痫样活动(epileptiform activity)所致。暂时性全部遗忘的特征是以谵妄始发，顺向性遗忘分量大，并有前数小时的逆向遗忘。常持续数小时，消失后无记忆障碍残留。

治疗和预后

恢复主要决定于引起记忆困难的原因。发生年龄相关性记忆障碍的人可给予安慰，教给一些简易的辅助方法，如把事情记下，建立记事本等。抑郁病人的记忆功能，在抑郁矫治后常即改善。有些遗忘病因如脑震荡和癫痫发作，在急性病因恢复后，也能消失。但也有些病人至少会留下一些永久性记忆障碍。认知康复技术一般也能使记忆丧失稍有改善。药物和膳食改善记忆的作用都不大，但乙酰胆碱酯酶抑制剂(acetylcholinesterase inhibitors)能提高 Alzheimer 病患者的记忆功能(见后文)。

失语

定义

语言是人类通过符号进行沟通的独特能力，包括语言的说和写，盲文(braille)，乐符，以及大多数形式的手语(sign language)等。失语(aphasia)是脑功能失常引起的语言功能丧失或障碍。

病因和流行病学

失语是脑病的常见症候。它影响与人交往，严重干扰工作。局灶性失语的最常见病因是卒中(stroke)。美国每年发生卒中近50万例，约40%卒中伴有失语。还有两个常见问题：颅内肿瘤和脑外伤，也常引起语言障碍。

神经变性类疾病如 Alzheimer 病，失语也常是他们以痴呆为特征的多种认知缺陷的表现之一。患者一般是由早期的用词困难发展为经皮质感觉性失语(见后文)。血管性痴呆时的各种失语综合征，视卒中发生部位而定。其他痴呆病人大多是表现为词汇量的减少和命名能力差。此外，原发性进行性失语的特征是语言能力的隐性下降，无论是流畅性失常还是语义性命名障碍(semantic anomia)，一般都会发展为完全痴呆综合征。原发性进行性失语症病人，大多是额颞性痴呆(如 Pick 病)，但也有约20%病例是 Alzheimer 病或另一病变。

病理生理

脑语言区的任何病损都能引起失语。约95%的人主要语言区都在左 Sylvius 裂附近。前 Sylvius 区中的 Broca 区(Brodmann44 区)与语言的产生有关(图433-1)。后 Sylvius 区中的 Wernicke 区(Brodmann22 区)则是与语言的理解有关。几乎所有右利手的人，都以左半球主司语言，这些人的 Broca、Wernicke 和传

导性失语，都是左 Sylvius 区周围局灶性损害引起的，而皮质性失语(transcortical aphasia)则是该区以外损害所致。左利手和双手同利者(ambidextrous persons)大多也以左半球主司语言，但右半球也常另有语言代表区。遗传性左利手者无论哪侧损害都能引起失语，但失语程度常较轻，以后还能改善。

临床表现

语言检查包括流畅性，听觉理解，复述，词列生成，以及阅读、命名、书写等。此外，语句韵律(prosody)、语调和语言的抑扬顿挫等，也是语言检查的重要内容。检查由聆听病人自己说话开始。语言流畅的6要素是：每分钟用词量(英语正常为100±50)，短语(phrase)长度(每条4个或以上单词)，吐词能力，不讲语法或电报式语言(无介词、连词及其他"功能性"用词)，语言声韵障碍(dysprosody)，构音障碍(dysarthria)等。交谈时检查者要注意倾听信息内涵和有无语言错乱(paraphasic errors)。非流畅性失语可从他们有限的名词或动词中得到他们要表达的信息，非流畅性失语可能说长而无错但缺令意义的语句。并且流畅、传导性失语(重复)有语言错乱，如词语取代、音素取代、杜撰新词①等。最后要注意表达语言感情的节律、音韵、抑扬顿挫等情况。

语言其他要素方面的检查，也要以系统方式依序进行。测试听觉理解，先是观察对简单命令的回应，如"闭眼"，"摸鼻"等，接下来是多步指令，如"先指地板再指窗"。还可让病人回答"是"、"否"的问题，如"你在坐下吗?""锤子能割树吗?""五月(May)在六月(June)后面吗?""狮子被老虎杀了，死的是哪个"等，进一步还可检测对相关短语的理解能力，在病人面前放上几件随手可取的物件，如钥匙，钢笔，硬币等，让病人"以钥匙指钢笔"，或"先指硬币再指钢笔"

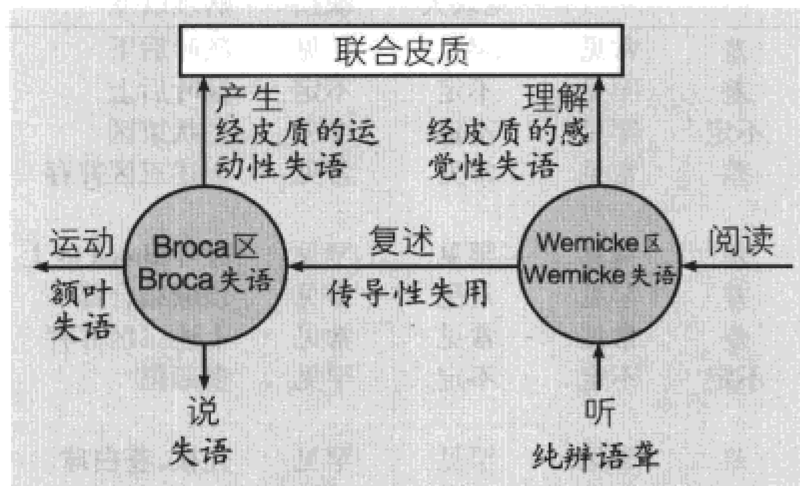


图 433-1 Wernicke-Geschwind 语言模型。

等。在以指点物件的方式测试听觉理解力时，注意运动无力和失用症(运用不能)可能干扰指点动作。测试复述能力时，请病人复述"No if's, and's, or but's"②及其他语法性怪异句。检查用词流畅性时，注意倾听搜寻词语的停顿，还可请病人在1分钟内说出尽可能多的动物(或其他物类)。正常人无需指点每分钟能说出18±6种动物。检查指名能力，至少应出示6种常见物(如钟表，戒指，扣子，项链，鼻子，下巴)和6种出现频率较低的物件(如睫毛，眉毛，西服翻领，鞋带，鞋底或鞋跟，表带或水晶等)，让病人逐一说出名称。

语言检查还要包括阅读、读物理解和书写能力的评估。可让病人出声朗诵，完成不同书面指令，并与口头指令完成情况比较。进一步检查是让病人听写一个带标点的完整句子，再写一条自己造的句子。失语症者书写能力大多减低，而且书写错误的多少常与说话中的错误平行。

失语综合征

不同的语言障碍即失语症，语言障碍类型不同，择要归纳如表433-3。

BROCA 失语

Broca 失语的特征是非流畅性语言表达。患者的自动语言少，说话费力，构音困难，声韵障碍，短语用字少，并有语法错乱。它是在理解力相对存在的情况下(但对"above"和"behind"等关系词可能理解很差)发生的流畅性减低，复述和指名失常，阅读障碍(特别是对连词类关系词)，书写障碍等。大多数 Broca 失语者都有右侧无力现象，从轻瘫到完全性偏瘫不等，有时还有感觉丧失。神经病理学改变涉及包含 Broca 区的左半球额部岛盖(frontal operculum)。Broca 失语须与运动性失语(aphemia)鉴别，后者只有语言表达障碍，文字表达能力仍保存。

WERNICKE 失语

Wernicke 失语的特征是听觉理解力失常，程度不

①neologism，指患者自己从常用词语中自造的"新词"，表达某种概念，故可能从中窥悉患者心态。

②字面含义是"没有如果、和、但是"，if、and、but 都是连词，此处用作名词并取复数形式。这是生活中不会出现的语言，只供测试。
——译者

一，从部分到完全不能理解说出的话。患者语言流畅，用词量和短语长度正常，无异常费力，语音清晰，没有韵律问题，复述和遣词都不困难。但说的话空洞无物，语法错乱，用词不当，还有自己杜撰的怪词。**杂乱性失语**(jargon aphasia)是此型失语中极端混乱、晦涩难懂的一种。患者常无其他神经缺陷见到，但可能有上象限盲(superor quadrantanopia)。神经病理学改变涉及左半球颞叶后上部。Wernicke失语的听觉理解障碍，有助于它与精神分裂症者的语词杂拌(word salad)和谵妄时的语言错乱的鉴别。Wernicke失语还要与纯辨语聋(pure word deafness)鉴别，后者只是听觉辨词困难，书写能力仍然存在。

传导性失语

传导性失语(conduction aphasia)的特征是复述障碍比其他任何语言障碍都更突出。患者说话流畅，理解力也仍保存，但常有语法错误，特别是音素(phonemes)取代，并常因插入错语而使指名受限。诵读紊乱，但阅读理解仍正常。传导性失语的神经病理学改变大多涉及弓状束和Wernicke区与Broca区间的其他连接。

完全失语

完全失语(global aphasia)是一种严重语言障碍，所有语言特征包括流畅、理解、复述、指名、阅读、书写等，都有障碍。多数患者都有右侧轻偏瘫或偏瘫，右侧感觉缺陷，右侧同名偏盲。完全失语一般是大脑中动脉供血区完全梗死所致，但也有例外，如左半球多处脑栓塞所致无轻偏瘫的完全失语。

经皮质失语

经皮质失语(transcortical aphasias)的主要特征是患者虽有语言障碍，但复述能力仍相对保存。皮质性运动性失语与Broca失语相似：流畅性减低；但在复述能力正常或接近正常上，又与之有别。患者在自动交谈中虽在努力说话，但却往往重复同样的词语。神经病理学改变最常发生在左半球辅助运动区或该区与额区岛盖之间。经皮质的感觉性失语在流畅性语言错乱和理解力减低上与Werniocke失语相似，不同的是仍保有复述能力。检查者说什么，病人都会像回声样复述。皮质性感觉性失语的神经病理学改变最常见部位是左顶区。混合性经皮质(分离性)失语是非流畅性失语，理解障碍，复述功能仍保存。

其他语言性障碍

皮质下失语(subcortical aphasias)是左基底神经节或丘脑前外侧核梗死引起的。基底神经节失语(basal ganglia aphasia)最常见的表现是流畅和构音困难联合出现，并有听觉理解障碍和右侧轻偏瘫。丘脑性失语(thalamic aphasia)与经皮质的感觉性失语相似。失命名症(anomia)(不能命名)是各型失语症好转后常见的残留缺陷。患者语言流畅，但在对话时命名能力有明显缺陷。尚未发现特异性病变部位，但神经病理学改变常涉及左半球角回。失读症即阅读障碍，最常见于失语症时，但左枕视区和左顶叶损害可能发生孤立性失读症，不一定都有书写障碍。音韵缺乏即语调缺失，交谈中语调缺乏情感性强弱变化，可能是右半球损害引起的。缄默症(mutism)见于不

表 433-3

失语综合征

综合征	自发谈话	复述	理解	指名	阅读	书写	轻偏瘫	偏侧感觉缺失	视野缺损	左半球神经病理改变
Broca 失语	不流畅	差	好	差	差	差	常见	罕见	罕见	额叶后下
Wernicke 失语	流畅，有错语	差	差	差	差	差	罕见	不定	不定	颞叶后上
传导性失语	流畅，有错语	差	好	不定	好	不定	罕见	不定	罕见	弓状束区
完全性失语	不流畅	差	差	差	差	差	常见	常见	常见	上述三区并存
经皮质失语										
运动性	不流畅	好	好	差	好	差	常见	罕见	罕见	额叶 Broca 区上
感觉性	流畅	好	差	差	差	差	罕见	常见	常见	顶颞结合部
混合性	不流畅	好	差	差	差	差	常见	常见	常见	上述二区并存
缺氧性失语[a]	流畅	好	好	差	不定	不定	不定	不定	罕见	多部位
皮质下失语										
前区	不流畅，有错语	好	好	差	差	差	常见	罕见	罕见	壳核，苍白球
后区	流畅，有错语	好	差	差	差	差	罕见	常见	不定	丘脑

同情况,从早期非流畅性失语到左侧辅助性运动区的局灶性损害。失用症(运用不能)(apraxia)是失语时常见的;失算症(acalculia)则常见于流畅性失语时。

治疗和预后

除治疗内在基础病变外,失语症的处理还包括说话和语言治疗。除实践和排练外,特异性语言疗法还包括一些促进技术如语调训练。非噪音技术和交流辅助也有帮助,但药物治疗对语言障碍意义不大。失语症的预后,一般决定于语言障碍的类型和轻重。流畅性失语康复训练的效果比非流畅性失语好。医生还要注意可能与失语伴随的可治性精神障碍,如Broca失语时的抑郁症,Wernicke失语时的偏执狂(paranoia)等。

痴呆

痴呆(demantia)是获得性持续性智能障碍,智能缺陷至少包括以下5项中的3项:(1)记忆;(2)语言;(3)视觉空间技能;(4)人格;(5)其他工具性认知能力(概括,运算,判断等)。痴呆是获得性的,不同于终生智力障碍和精神发育迟缓(mental retardation)。但痴呆又是持续性的,不同于谵妄和急性精神错乱状态(第26章)。

临床检查

病史

痴呆症的检查从病史开始,可向病人及其家属或保健医生了解。健忘和记忆缺陷是最常见症状,原因很多,如抑郁,疲劳,轻度(或未发现的)谵妄,原发性遗忘性障碍等。患者也可能出现早期用词困难,或有视觉空间问题(visuspatial problems)。其他与痴呆评估有关的病史信息还有日常生活能力如穿衣,修饰,家务,安全驾驶(无事故,不迷路)等情况。病史须注意行为改变如神情冷漠,幻觉,妄想,睡眠障碍,抑郁,躁动,焦虑等。初期检查还要注意病人的智能基线和教育水平,过去神经精神性病史等。

表 433-4

简明精神状态检查

	得分
定向	
现在是何年,何季,何月,何日,星期几?你在何处:何州、何县、何市、几楼?(答对1条得1分)	10
识别	
举出3条(球,旗,树)(无需复述即能铭记,每条1分。也可以重复词条,但不对病人置评对否,至病人能够铭记。告诉病人应记住这些词条,以后你还会问到这些词条。)	3
关注	
能顺、反拼出WORLD吗?能把100-7,一直减下去吗(100-93-86-79-72)?(两条都做对时得分)	2
记忆	
记得上述要求记住的3个词吗?不能提供线索,也不要以多选题方式提出	3
语言	
命名:能说出它们(出示钢笔和表)的名称吗?	2
复述:复述"No if's, and's, or but's"①	1
理解:请把这张纸片放在右手,折半,放在地上(正确完成1项为1分)	3
阅读:读出"CLOSE YOUR EYES"(闭眼)并照做	1
书写:写一个句子	1
视觉空间	
描摹线条相交的五角星	1
总分	30

① 见3472页下注②。

检查精神状态

检查精神状态由观察当时病人表情和行为开始,注意患者是否清醒、精神集中而合作?说话是否流畅?吐字遣词是否困难?有无语法错乱?穿戴和修饰得体吗?

诊断痴呆须由精神状态测试、精神状态评估或神经精神检查证实认知缺陷的存在。床边检查精神状态可对记忆、语言和视觉空间构成等先做简易测试,如画立方形,画钟面等。最常用的精神状态评估法是"简明精神状态检查"表(表433-4),须以规范方式进行,但对最轻和最重病人的改变,可能都不敏感。其他标准还有"老人抑郁标度","Katz日常生活活动标度","神经精神状态调查表"等,也都有助于日常活动和行为改变的评估(第25章,第26章)。"简明精

神状态检查”在正常范围,但病史有智能缺陷的病人,像诊断上存疑的病例一样,须由神经精神病医师进行正规神经精神检查,提供病人智能方面的更多资料。神经精神测试结果,可与年龄及教育水平相当病人的规范评分进行比较。神经精神测试是很严格的,患者须是清醒而合作的,能接受数小时的纸笔试验。教育程度低,失语,非英语母语,已有中晚期痴呆症病人等,常规神经精神测试都无意义。

查体

除一般查体外,还应包括神经系统全面检查。Alzheimer 病患者鲜有局灶性神经缺失征,如有,即有非 Alzheimer 病可能。强直及其他锥体外体征提示痴呆可能为血管性痴呆,Parkinson 病,有 Lewy 小体的痴呆,或其他病变。如痴呆并有步态失常,可能是压力正常的脑积水,Parkinson 病,血管性痴呆,或进行性核上性麻痹。

实验室检查

实验室检查须包括全血细胞计数,电解质及其他化学分析,维生素 B_{12}水平,促甲状腺素(TSH)水平等项。载脂蛋白 E-4(APOE4)基因型可使 Alzheimer 病的可能性增加,但它不能确诊此症,也不必列为常规检查项目。如梅毒血清学检查阳性,或疑为中枢神经系统感染或髓鞘脱失病,应做腰穿,检查脑脊液(CSF)。如 CSF 检出 β-淀粉样物和 τ 蛋白,支持 Alzheimer 病,但也非常规送检项目。

痴呆病人检查,神经影像学检查也很重要(第424章)。脑磁共振成像(MRI)和计算机体层摄影(CT)可用于脑血管病,硬膜下血肿,肿瘤,正常压力性脑积水,以及其他非 Alzheimer 痴呆的病因诊断。高分辨度 MRI 能发现 Alzheimer 病时的皮质内嗅区(entorhinal cortex)和海马的早期局灶性萎缩,对该病的临床诊断也有支持作用。正电子发射体层摄影(PET)或单光子发射计算体层摄影(SPECT)的功能性神经影像检查,能发现 Alzheimer 病时的颞顶叶改变(彩页5图433-2)。此外,脑电图(第423章)有助于 Creutzfeldt-Jakob 痴呆的诊断,可能见到周期性多峰和波改变。

表 433-5

ALZHEIMER 病的诊断标准[①]

确诊 Alzheimer 病
- 考虑 Alzheimer 病的临床条件(见后)
- Alzheimer 病的组织病理学证据(尸检或活检)

似为 Alzheimer 病
- 临床检查确定痴呆(精神状态检查),并由精神状态评估标准证实(神经精神测试验证)
- 认知领域两类以上缺陷
- 记忆及其他认知领域进行性丧失
- 无意识障碍及谵妄(“神志清晰”)
- 起病年龄 40 ~ 90 岁(大多在 65 岁以上)
- 没有能引起痴呆的系统性及其他脑病(其他病因检查阴性)

疑为 Alzheimer 病
- 起病、表现或进展不典型而无已知病因的痴呆
- 有能引起痴呆的系统性或其他脑病,但不认为是引起痴呆病因
- 别无其他病因存在的情况下,单项认知领域的进行性破坏

不可能是 Alzheimer 病
- 突发起病
- 有局灶性神经病征
- 病程早期有癫痫发作或步态失常

① 即 NINCDS-ADRDA 标准;NINCDS 为美国国立神经和沟通障碍研究所;ADRDA 为卒中与 Alzheimer 病及相关障碍协会。——译者。

仿 McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force in Alzheimer's Disease. Neurology, 1984, 34: 939 - 944.

鉴别诊断

虽然确诊 Alzheimer 病须凭尸检时组织检查或活检,但根据特异性临床条件,诊断也极可靠(表 433-5)。自乙酰胆碱酯酶抑制剂推出以来,由于它们只对 Alzheimer 病等有胆碱能性功能缺陷的痴呆有效,因此须对 Alzheimer 病做出准确诊断的必要性更为增加。

各种变性、代谢、血管和外伤性病变,都能引起痴呆(表 433-6)。药物引起的脑功能失常,大多表现为谵妄,但对年迈体虚的老人,用药不当即可引起痴呆。常见肇因药物有苯二氮䓬类,三环类抗抑郁剂,常规抗精神病药,单胺氧化酶抑制剂,巴比妥盐,镇咳剂,洋地黄,抗碱能药等。除 Alzheimer 病外,其他可致痴呆的变性类疾病一般都能由临床条件作出鉴别(表 433-7)。

表 433-6

痴呆的主要病因

变性类疾病	**CNS 感染**
Alzheimer 病	朊病毒病(Creutzfeldt-Jakob, Gertsmann-Straussler-Scheinker 致死性家族性失眠)
额颞性痴呆	脑炎或慢性脑膜炎
有 Lewy 小体的痴呆	AIDS 及 AIDS 相关感染
皮质基底节变性	神经梅毒
Parkinson 病	**CNS 肿瘤**
Huntington 病	**系统性癌症的脑效应**
进行性核上性麻痹	**脑积水**
缺氧性病变	**维生素缺乏状态**
心脏病	维生素 B_1 缺乏
肺功能障碍	维生素 B_{12} 缺乏
缺氧后痴呆	**内分泌病**
慢性肾衰竭	甲状腺功能紊乱
尿毒症性脑病	肾上腺病
透析痴呆	**中毒或毒性反应**
肝病	药物
门-体分流性脑病	乙醇
电解质紊乱	其他毒素
血钠增高	**炎症性病变**
血钠减低	
血钙增高	
头外伤	
拳击手痴呆	
多次挫伤	
硬膜下血肿	
髓磷脂病	
多发性硬化	
成年起病型脑白质营养不良	

AIDS = 获得性免疫缺陷综合征;CNS = 中枢神经系统。

"假痴呆"(pseudodementia)是指与精神病有关的痴呆(第426章)。最常见的是抑郁症时的认知障碍,可随着情感障碍的消失而改善。假痴呆病人可能出现的认知障碍如关注差而注意力难以集中,记忆障碍等,但抑郁症时的认知缺陷大多比抑郁轻。与抑郁相关的痴呆一般表现为精神运动性迟缓,记忆提取障碍,故为实施功能(executive function)减低而非失语、失用或失认。

ALZHEIMER 病

1907年 Alois Alzheimer 描述一位56岁痴呆妇女的脑组织。死前5年,记忆迅速发生进行性丧失,忘记了邻里,最后连自己的居所也忘记了,出现被杀的妄想。此时她已被监管,并有定向障碍和语言障碍(阅读,书写,命名等),不能学习新事物。虽然认知缺陷严重,但神经查体正常。尸体解剖显示脑萎陷但无宏观改变。切片 Bielschowsky 银染发现神经元改变,就是后来所说**神经纤维缠结**(neurofibrillary tangles)现象。Alzheimer 还发现了无数"粟粒样灶",他称之为老年或神经炎性斑块。Alzheimer 强调痴呆的早老性(presenile nature),但以后此病的老年型和早老型,都称为 Alzheimer 病。

流行病学

随着人类年龄的增加,Alzheimer 病已成为最常见的痴呆症,65岁以上老人中,受累人数已近10%。在发达国家,Alzheimer 病已成为心脏病和癌症之后,居第3位的最常见终末病,单是美国,现有 Alzheimer 病人数已近400万人。

遗传

患者一级亲属发生 Alzheimer 病的风险增加。与 Alzheimer 病直接相关的基因有3个(表433-8)。21号染色体有为淀粉样物前体蛋白编码的基因,该蛋白就是β-淀粉样蛋白的前体,这与 Down 综合征(三体性21)成人尸检时很多都有 Alzheimer 样病理改变的情况是符合的。另一与早发性 Alzheimer 病有关的基因:早老蛋白1(presenilin 1;*PS* 1)基因,是在14号染色体上。但常染色体显性早发性 Alzheimer 病还与1号染色体上的早老蛋白2(*PS* 2)基因连锁。*PS* 1 突变可使首发年龄提早到35~60岁间,但 *PS* 2 突变几乎只见于有伏尔加-日耳曼遗传背景的家族。总的说来,以上3种突变引起的 Alzheimer 病,不到该病所有病例数的2%。

还有几个基因虽非与此病直接连锁,但也能使人对 Alzheimer 病的易感性(susceptibility)增加。最重要的是 ApoE 基因,它是一种与胆固醇和甘油三酯转运有关的血浆蛋白,与神经组织伤后修复可能也有关系。ApoE 基因在19号染色体上,有3个常见等位基因:E2,E3,E4。等位基因 E4 可使 Alzheimer 病风险增加约45%~60%。E4 纯合子发病风险大于 E4 杂

表 433-7

常见进行性痴呆的鉴别特征

疾病	症状或体征	受累年龄	病程	神经病征
Alzheimer 病	早发性失忆 走失 对自身病状毫不在意 睡眠－觉醒周期紊乱 淡漠	65 岁以上	数年，可达 10 年	晚期前正常
家族性 Alzheimer 病	同 Alzheimer 病	30 岁以上	数年	正常，进展期例外
额颞叶痴呆	人格改变 抑制解脱 强迫症 "外来凝视" 后发性失忆 空间视觉完整	45～65 岁	数年	正常，进展期例外
Lewy 小体性痴呆	早发性反复摔倒 视幻觉 神经阻滞剂敏感 病情波动	大于 50 岁	数月至数年	较早出现锥体外系体征
皮质基底结变性	肢体失用 "外来手" 空间视觉障碍	大于 60 岁	数年	失用 强直 肌阵挛
血管性痴呆	检索性记忆缺失 抑郁 行动迟缓 阶段性进展	大于 65 岁	数年	局灶性神经功能缺陷征 强直，齿轮征 步态异常
脑压正常性脑积水	检索性记忆缺失 尿失禁 进行性步态困难 行动迟缓 空间视觉区梗死	任何年龄	数月	步态异常 反射亢进（下肢 > 上肢） Babinski 征阳性

合子。ApoE4 在斑块中，可能有助于淀粉样蛋白在脑中的聚集。此外，10 号和 12 号染色体还有其他多态性（polymorphism），可使迟发性 Alzheimer 病的易感性增加。

临床表现

Alzheimer 病的症状包括早期记忆困难，遣词用字不易，视觉空间障碍等。记忆问题包括学习新事物难和近期记忆障碍。患者说话可因遣词用字困难而不时停顿，故语言流畅性减低，视觉空间运作如绘画、开车技能等减低。空间和暂时性定向障碍，可使患者对熟悉的环境也感陌生。随着病情的进展，Alzheimer 病患者可能发生失语，失用，失认，行为改变如冷漠，偏执狂等，常有盗窃和配偶不忠的妄想。睡醒周期亦可失常，如夜间清醒，认为是白天。整个病程中日常活动都在减少。到本病末期，认知障碍几乎包括所有智能方面，出现运动异常，大小便失禁。

诊断

临床表现提示 Alzheimer 病的患者，诊断上首先要由病史、体检、实验室检查等（见前），排除其他病因性痴呆。第二步是参照特异性诊断标准。CSF 检查淀粉样蛋白和 τ 蛋白，虽能为 Alzheimer 病的诊断

表 433-8

遗传与痴呆

疾病	染色体
家族性 Alzheimer 病	1,14,21
散发性 Alzheimer 病风险	19,10,12
额颞叶痴呆	17
Huntington 病	14

加分,但特异性也有限,无需用于常规筛查或早期诊断。

治疗

Alzheimer 病的治疗包括针对本病特定病理生理的药物疗法(表433-9),针对特定症状如妄想和睡眠障碍的药物治疗,以及行为干预等,这些可能使特定症状减轻,日常活动改善。Alzheimer 病患者脑中乙酰胆碱水平减低,乙酰胆碱酯酶抑制剂可使其水平增高。他克林(tacrine),多奈哌齐(donepezil),利法斯明(rivastigmine),加兰他敏(galantamine),美金刚(memantine)等,不但能改善认知功能,还能使日常活动、冷漠及其他神经精神症状改善。●-●多奈哌齐因每日只需服药1次,故更多选用。他克林则因有肝毒作用而很少应用。其他三药的副作用如恶心,呕吐,腹泻,痉挛性肌痛等较轻。乙酰胆碱酯酶抑制剂只可用于有胆碱能性缺陷的痴呆病人,如 Alzheimer 病,Lewy 小体性痴呆,Parkinson 病等。一般应在 Alzheimer 病的早期用药。大剂量维生素 E(2000 IU)可使 Alzheimer 病的发展放慢。雌激素和非类固醇抗炎药(NSAID)的疗效,都未为随机试验所证实。有些研究认为银杏(ginkgo biloba)稍具疗效,可能是由于本品的抗氧化作用。

表 433-9

为痴呆推荐的特异性药物疗法

Alzheimer 病

1. 胆碱酯酶抑制剂

 多奈哌齐(donepezil;Aricept)

  现有 5 mg 和 10 mg 片剂,始量 5 mg,1 月后增至 10mg/d

  或

 利法斯明(rivastigmine;Exelon)

  现有 1.5,3,6 mg 片剂,始量 1.5 mg bid,以后每2周增量至 3 mg bid,4.5 mg bid,如能耐受,极量可至用 6 mg bid

  或

 加兰他敏(galantamine;Reminyl)

  现有 4,8,12 mg 片剂,始量 4 mg bid,以后每4周增量至极量 8 mg bid 或 12 mg bid

2. 维生素 E

 现有 400 和 1000 U 胶囊,推荐每日总量 2000 U

Lewy 小体痴呆

胆碱酯酶抑制剂(同 Alzheimer 病)

血管性痴呆

阿司匹林 325 mg/d PO 或阿司匹林 25 mg/双嘧达莫缓释剂 200 mg bid

 或

氯吡格雷(clopidogrel)(75 mg/d)

胆碱酯酶抑制剂(同 Alzheimer 病)

Parkinson 病合并痴呆

胆碱酯酶抑制剂(同 Alzheimer 病)

针对特定行为问题的药物,也能用于 Alzheimer 病人。如病人的妄想已很严重,已对病人和保健人员构成问题,可用利培酮(risperidone),奥氮平(olanzapine),或喹硫平(quetiapine),副作用比氟哌啶醇(haloperidol)等老药少。如果病人的主要问题是躁动,曲唑酮(trazodone),地伐普司(divalproex),或卡马西平(carbamazepine)等可能有助。精神类药物如有抗胆碱能作用的三环类,都须禁忌;抗胆碱能药一般不能用于任何痴呆病人,因为它们可使认知障碍加重。

为护理人员提供教育和咨询,有利于对这些病人的护理。随着病情的发展,Alzheimer 病患者已看不到自己有病,可能变得神情冷漠,漫不经心,也使护理人员更加为难。对此当地 Alzheimer 病协会和地方 Alzheimer 病中心应能提供重要帮助,特别是设法寻找走失的 Alzheimer 病患者。其他服务如职业治疗师检查家中安全性,为病人的日常生活和活动提出建议,社会工作者促进社会资源的有效利用等。

血管性痴呆

血管病是居第二位的常见痴呆症病因。血管性痴呆(vascular dementia)病因包括多次梗死(多梗死性痴呆),位居要津的一次梗死,有皮质下缺血的小血管病,灌注不足,淀粉样蛋白血管病(amyloid angiopathy),脑出血,以及某些血管遗传病等。

临床表现

血管性痴呆临床表现各式各样,但也有些一般性规律。与 Alzheimer 病相比,血管性痴呆起病年龄更早,患者男多于女,起病后存活时间较短。血管性痴呆病人常有危险因素如高血压,糖尿病,血脂增高,抽烟等。认知改变可能突然发生,患者可能感到逐步加剧,或有暂时性神经症状或缺血性发作史。神经检查

可能发现局灶性体征,最常见的如肢体强直,痉挛,反射亢进,伸跖反应,步态失常等。假性延髓性麻痹(pseudobulbar palsy)症候如情绪失稳,构音困难,咽下困难等常见。神经精神检查患者常表现为额叶实施功能缺陷,定向和记忆缺陷。记忆障碍一般为检索性,患者虽能识记,但却很难自动回忆到。分类提示和多项选择能帮助病人检索(提取)储存的信息。病人的神经精神表现为抑郁、精神病和人格改变。

诊断

神经影像检查发现中至重度白质缺血性改变和关键部位局灶性梗死,有助于血管性痴呆的诊断。诊断此症的条件是:(1)有痴呆;(2)体检和影像显示有脑血管病存在;(3)以上二项间的可能联系。二者可能是在卒中时同时出现的,也可能是逐渐恶化,或突发性认知功能下降。

治疗

血管性痴呆的治疗包括降压药,戒烟,抗凝剂如阿司匹林,必要时加用双嘧达莫(dipyridamole)或氯吡格雷(clopidogrel),防止今后卒中。华法林(warfarin;Coumadin)只用于对照试验证明预防脑梗死确有效验的有限特定情况。血管性痴呆和混合性血管性痴呆—Alzheimer 病时可用乙酰胆碱酯酶抑制剂。

LEWY 小体性痴呆

Alzheimer 报道以后以其姓命名的 Alzheimer 病患者病理特征 5 年后,另一位德国神经精神病学家 Friedrich Lewy 发现 Parkinson 氏病患者皮质下神经元有嗜伊红性包涵体,现已命名为 Lewy 小体。在所有变性类痴呆中,有 Lewy 小体的痴呆症约占 15% ~ 25%,临床和病理改变都与 Alzheimer 病同,有些学者认为是 Alzheimer 病的变异型。

临床表现

有 Lewy 小体的痴呆症,临床表现除有痴呆外,至少还有以下各项中的 2 项:认知功能波动,幻觉,Parkinson 运动病征。患者常有认知缓慢,关注障碍。其他方面与 Alzheimer 病的痴呆相似,如记忆丧失,语言缺陷,视觉空间紊乱,实施功能障碍(计划差,转向障碍,顺序紊乱)。幻视景象一般都已充分形成,以涉及动物或“小人”居多。Lewy 小体性痴呆病人中,约 80% 有 Parkinson 运动病征,但与 Parkinson 病不同,这些病征左旋多巴(levodopa)治疗一般收效不佳。支持此症的其他症状还有多次跌倒,妄想和非视幻觉,对精神安定药敏感等。

关键性病理特征是皮质有 Lewy 小体存在,最常见部位是新皮质(额叶和颞叶)以及傍边缘(脑岛和前扣带回)区。患者一般也有类似 Alzheimer 病时的淀粉样蛋白神经炎斑块。Lewy 小体性痴呆病人,神经递质缺陷涉及胆碱能和多巴胺能系统。但胆碱能性缺陷似比 Alzheimer 病时重,这种缺陷加上 5-羟色胺能系统的相对保存,可以说明患者何以易有幻视发生。

治疗

由于胆碱能性缺陷明显,乙酰胆碱酯酶抑制剂可能有助。患者对安定药极为敏感,乙酰胆碱酯酶抑制剂可用作 Lewy 小体性痴呆病人神经精神和认知症状的一线治疗。

额颞性痴呆

1906 年 Arnold Pick 鉴定到一种与两侧额叶萎缩相关的进行性行为障碍,尸检发现额叶和颞叶前区局灶性萎缩,神经元内有包涵体(Pick 小体),故名 Pick 病。20 世纪 90 年代初,有人对临床症候提示额叶功能失常的病人所作纵向研究报告,指出虽然有些病人有 Pick 小体的特异表现,但多数病例都是非特异性脑萎缩及微血管改变。所谓**额颞性痴呆**(frontotemporal dementia),是指有 Pick 病和 Pick 小体的病人,或有额颞叶萎缩而无 Pick 小体,以及额颞叶萎缩并有运动神经元病的病人。

流行病学

额颞性痴呆在原发性脑变性所致早老性痴呆中,

可能多达20%。临床医师对此症可能诊断不足,或致误诊。早期主要表现为人格改变和行为异常,因此很多病人病初未作痴呆方面的检查。

遗传

额颞性痴呆病人中,有痴呆症家族史的几乎达50%,但与特定遗传相关的只是少数。对一些家族引起Parkinson病的额颞性痴呆症的突变所作分析发现:此病是与17号染色体连锁,并已确定在τ蛋白基因上。

临床表现

额颞性痴呆起病隐晦,可能以隐约的人格和行为改变出现。额叶和颞叶病理改变引起社会和个人行为改变,表现为解脱、去阻抑、社会不良行为和个人卫生不良等。患者神经冷漠,缺乏进取、判断和远见,忽视个人责任,错误处置个人和职业事务。在公众面前的形象也非昔比,说话少,有强迫性重复行为。还可出现口腹之欲亢进。本病早期记忆、语言和视觉空间技能都仍保存,但病变累及脑后面时,可能出现顶叶功能失常。

治疗

胆碱酯酶抑制剂对额颞性痴呆无效。精神药物包括舍曲林(sertraline)、帕罗西汀(paroxetine)等5-羟色胺能药物,可能有助于某些行为失控时的控制。

PARKINSON 病

Parkinson病是变性疾病,黑质神经元丧失,引起以静止时震颤出现的运动障碍,肢体强直,面具面容,以及步态、体姿和平衡等异常(第443章)。Parkinson病中报道的痴呆发生率,自35%~55%不等。主要特征是认知迟缓,不能自动发起活动,词语贫乏,检索(提取)缺陷型记忆障碍,实施性功能失常等。

药物治疗可使Parkinson病的运动症状减轻,但认知功能受惠甚微或无。有临床痴呆症候的病人,大多都有胆碱 能性缺陷,故胆碱酯酶抑制剂可能有益。

HUNTINGTON 病

Huntington病是以舞蹈样动作、痴呆和人格改变等为特征的家族性疾病(第445章)。痴呆与其他皮质下痴呆相似,表现为检索性记忆缺陷,认知迟缓,语言流畅性减低等。随着病情的进展,其他认知领域功能也趋下降,包括精神集中、判断、实施技能和视觉空间能力等的减低。精神性药物可使行为症状减轻。

进行性核上性麻痹

1963年,Steele,Richardson和Olszewski报道数例有核上性凝视性轻瘫,假延髓性麻痹,中轴强直,痴呆等症候的病例,这种进行性核上性麻痹(progressive supranuclear palsy)约于晚年60~70岁时起病,患者男多于女,患病率每100 000人中约为1.4例。

进行性核上性麻痹病人早期即有体姿失稳,故易跌倒,步态亦有改变。垂直凝视特别是向下凝视轻瘫,是早期常见病征,加之中轴强直和颈向后屈,故易跌倒。还可发生构音困难和发音过弱(hypophonia),终致缄默不语。假延髓性麻痹表现为面具样面容,腭和呕吐反射(gag reflex)加剧,流涎,吞咽困难。神经精神症候方面如思维迟缓,冷漠,人格改变等。认知功能减低不重,但至本病晚期,思维更为迟缓,冷漠、抑郁、健忘等都更加重,已获知识亦难运用。本病尚无有效疗法,但有些病例抗Parkinson病药治疗也有轻微疗效。

皮质基底节变性

皮质基底节变性(corticobasal ganglionic degeneration)是罕见变性类疾病,特征为非对称性Parkinson病样强直,局灶性肌张力或体姿失常,肌阵挛性反射,皮质性感觉缺失,严重失用,“异己手”(alien hand)现象(患者觉得不能指挥自己的手)等。视觉空间缺陷突出,不能作原已学会的动作,一侧上肢体姿(飘

浮样）有助于本病与其他痴呆症的鉴别。病理上本病的特征是额叶和顶叶皮质的非对称性半球萎缩。但与 Alzheimer 病不同，颞叶和海马区不致受累。本病尚无特异疗法。

A 级论证文献

❶Feldman H, Gauthier S, Hecker T, et al. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. Neurology, 2001, 57: 613 – 620.
多奈哌齐治疗中至重度 Alzheimer 病的随机双盲试验。

❷Corey-Bloom J, Anand R, Veach J, ENA 713 B352 Study Group. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. Int J Geriatric Psychopham, 1998, 1: 55 – 65.
新乙酰胆碱抑制剂利伐斯明治疗轻至中重 Alzheimer 病疗效的随机试验。

❸Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, et al. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. Neurology, 2000, 54: 2269 – 2276.
加兰他敏治疗 Alzheimer 病的 5 月随机安慰剂对照试验。

❹Reisberg B, Doody R, Stoffler A, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. N Engl J Med, 2003, 348: 1333 – 1341.
美金刚治疗中至重度 Alzheimer 病。

推荐阅读

Clark CM, Karlawish JH. Alzheimer disease: Current concepts and emerging diagnostic and therapeutic strategies. Ann Intern Med, 2003, 138: 400 – 410.
有关 Alzheimer 病当前认识和诊断与治疗方法的综述。

Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: Progress and problems on the road to therapeutics. Science, 2002, 297: 353 – 356.
有关 Alzheimer 病的病理生理评述，讨论治疗进展和存在的问题。

National Institute on Aging, National Institutes of Health. Progress Report on Alzheimer's Disease: Taking the Next Steps. Silver Spring, MD, Alzheimer's Disease Education and Referral Center, 2001.
美国老年研究所和美国健康研究所就 Alzheimer 病的当前诊断和治疗发展提出的专题报告。

Nussbaum RL, Ellis CE. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. N Engl J Med, 2003, 348: 1356 – 1364.
Alzheimer 病和 Parkinson 病遗传学研究的进展。

Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. Arch Neurol, 2001, 58: 1985 – 1992.
轻度认知障碍的当前认识。

Ritchie K, Lovestone S. The dementias. Lancet, 2002, 360: 1759 – 1766.
痴呆病综述，包括流行病学、分子生物学和治疗等内容。

Vermeer SE. Prins ND, den Heijer T, et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. N Engl J Med, 2003, 348: 1215 – 1222.
老人无症状性脑梗死可使痴呆发生风险增加，致使认知功能急剧下降。

（王贯才 译；宁敏磊，袁梅琴 校）

第434章 癫痫

Timothy A. Pedley

定义

癫痫(epilepsy)是用于一组慢性病的术语,临床主要症候是**癫痫发作**(epileptic seizures),它是一种突发性且常为非激发性发作,包括主观感受、意识改变和非随意性运动或惊厥。虽然诊断癫痫须有发作存在,但也不是所有发作都意味着癫痫。发作是脑功能失常相对常见的症状,很多急性内科或神经系统疾病过程中,都可因脑功能的暂时紊乱而发生(**急性症状性发作**)(表434-1)。这样的发作大多是自限性的,基础病因消失后即不复有。发作还可能是脑对生理性应激、睡眠剥夺、发热、戒酒或停用镇静剂时的反应。这些日常情况导致的发作应属例外,表明发作易感性的增高(或发作阈减低)。此外,孤立性发作有时未见有何原因,即看来健康正常的人的非激发性现象。像这些类别的发作,都不是癫痫。

病因学

很多病变和病理生理机制都能引起癫痫。约70%成人和40%儿童的新发癫痫都是局灶性发作(图434-1A)。其中大多数人都未能确定具体病因,但发作的局灶性一般是反映脑损伤或病损(所谓隐原性癫痫〈cryptogenic epilepsy〉)(图434-1B)。最常见的具体病因是海马硬化、神经节神经胶质瘤和胶质肿瘤、海绵窦畸形、神经元迁移缺陷(皮质发育不良)、错构瘤、脑炎、脑外伤和出血等。不是有脑病理改变的人都有癫痫,特定损害或损伤究竟是如何使某一脑区具有致痫性(epileptogenic),现仍未详。

虽然特异性孟德尔性(如结节性硬化、高甘氨酸血症、Lafora病)、染色体性(如Down综合征)和线粒体性(如MELAS病)等遗传病在癫痫病人中,只占1%,但遗传因素起到重要作用的病例数则远高于此,特别是在儿童中。现在发现的遗传性癫痫比其他形式的癫痫为多(如儿童失神性癫痫、幼年性肌阵挛性癫痫),因此**特发性**或**原发性**癫痫在不断增加。共同特征如各种家族史,脑电图上广泛性锋波改变以及儿童或少年期起病等。

家族史,脑损伤,神经病等,都是癫痫的危险因素,整个群体发病风险相对增加幅度,决定于很多能诱发癫痫的情况。很多病人同时有几种因素,癫痫的发生是获得性脑病理改变与遗传因素相互作用的反映。

分类和临床症候

癫痫发作的分类

癫痫发作是按临床表现(症状学,semiology)结合脑电图(EEG)资料进行分类(表434-2)。发作种类甚多,各有典型行为改变和一般能由EEG记录到的电生理改变。任何一次发作的特定症候都是由几种因素决定的:(1)发作开始时,大脑皮质是大部或是仅部分受累;(2)发作起源区的皮质功能;(3)此后在脑内的蔓延形式。国际分类法从两个重要方面反映以上情况。首先,它把发作分为两个基本类型,即起于一侧大脑半球的局部(**局限性或局灶性发作**)和一开始即弥漫性波及整个大脑皮质(**泛发性或全身性发作**)两型。但是发作是动态的,发展的,发作情况的不同,是由电波发放蔓延的程度和方式决定的。因此单纯性局限性发作能发展为复杂性局限性发作,而单纯性和复杂性局限性发作又都能演化为继发性全

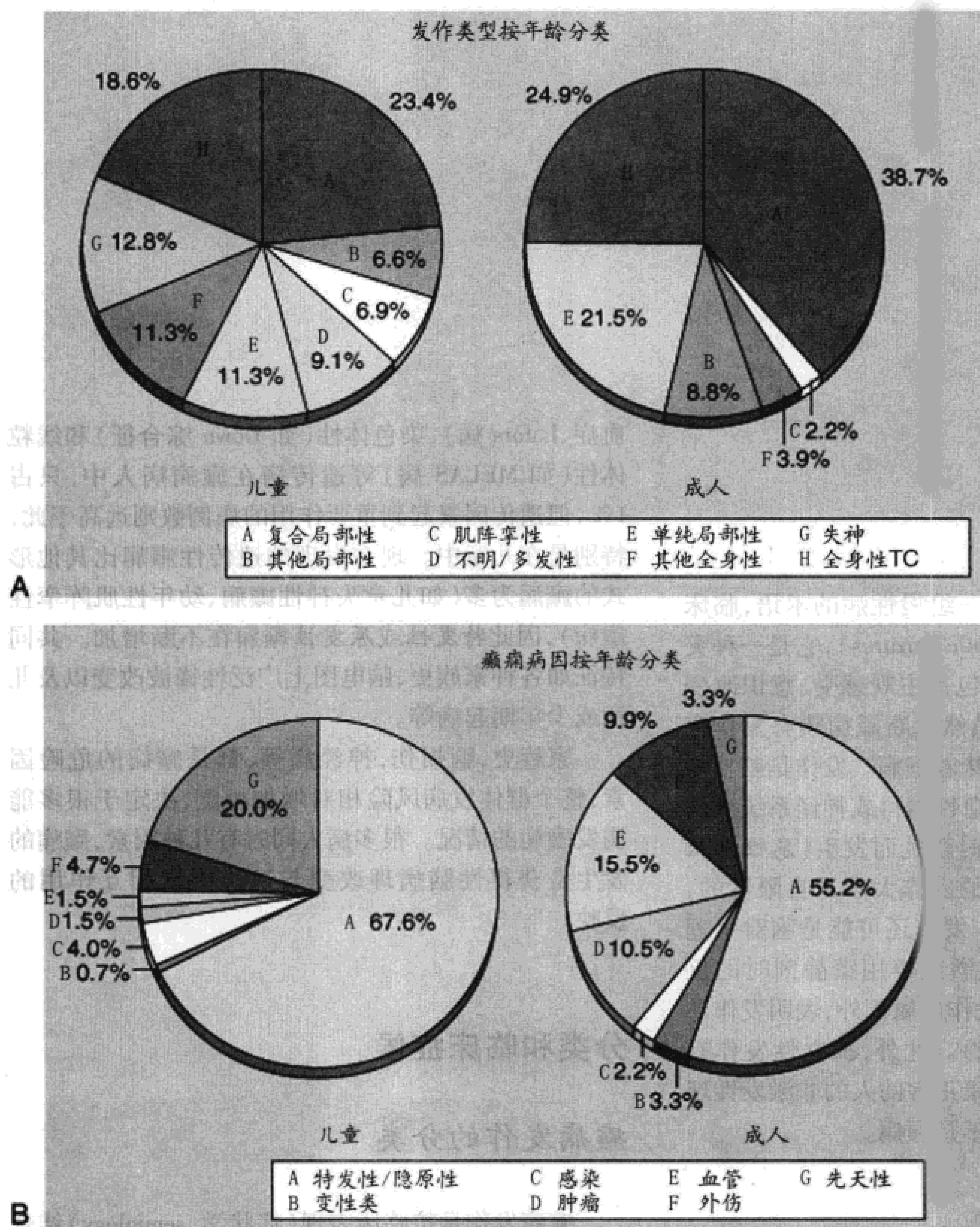


图 434-1 A，1935—1984 年间美国明尼苏达州罗切斯特市诊断癫痫中发作类型与年龄的关系。B，同期该市所有新诊断癫痫的病因。TC = 强直 - 阵挛性。（由 Hauser WA, Annegers JE, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935 - 1984. Epilepsia 1993; 34: 453 - 468.）

身性强直 - 阵挛性惊厥（generalized tonic-clonic convalsions）。

局限性发作

患者本人或旁观者描述的发作始发现象，往往是确定发作是否发端于局部的最重要线索。发作性放电来自并保持在皮质局限区域，即为**单纯性**局限性发作。此区常被称为**致痫灶**或**癫痫发作灶**（epileptogenic focus）。意识未受抑制，患者仍能对外界作出反应，但特定局限性发作可以多种症状或现象出现。主观感觉和心理幻觉现象统称**先兆**（auras），约见于60%局限性癫痫患者。发作时由相应初级感觉区开始即有局部感觉异常、麻木、眩晕、幻听和不完整幻视等感觉症状发生。皮质边缘和联合区发作性放电引起的精神错觉症状，包括熟悉（似曾相识症，*déjà vu*）和不熟悉（见所未见〈旧事如新症，*jamais vu*〉）之类记忆障碍；梦样状态、不现实和人格解体感觉；时间扭曲；情感症状（如恐惧或抑郁）；视错觉（如视物显多〈polyopsia〉或大小扭曲，又如视物显小〈micropsia〉和视物显大〈macropsia〉）以及幻觉现象（如难闻气息、刻板视象、熟悉声音）等。自主神经症状反映位于

表 434-1

急性症状性发作的可能病因

内科病

- 代谢紊乱
  - 低钠血症(<120 mEq/L):急性时尤甚
  - 高钠血症(>150~155 mEq/L):急性时尤甚
  - 低血糖症(<40 mg/dL)
  - 高血糖症(>400 mg/dL)
  - 高渗透压性(>320 mOsm/L)
  - 低钙血症(<7 mg/dL)
  - 呼吸性碱中毒:急性
- 药物性发作
  - 异烟肼,青霉素类
  - 茶碱,氨茶碱
  - 利多卡因
  - 度冷丁(哌替啶)
  - 氯胺酮,氟烷,恩氟烷,美索比妥
  - 阿米替林,马普替林,米帕明,多塞平,氟西汀
  - 氟哌啶醇,三氟拉嗪,氯丙嗪
  - 麻黄碱,苯丙醇胺,特布他林
  - 氨甲蝶呤,BCNU,天冬酰胺酶
  - 环孢多肽
  - 可卡因(毒品),苯环利定,苯丙胺类
  - 乙醇(戒酒)
- 疾病
  - 子痫
  - 高血压脑病
  - 肝衰竭
  - 结节性多动脉炎
  - 卟啉病
  - 肾衰竭
  - 镰状细胞病
  - 梅毒
  - 系统性红斑狼疮
  - 血栓形成性血小板减少性紫癜
  - Whipple 病

神经系统疾病

- 神经系统血管炎
- 脑膜炎
- 脑炎
- 急性头外伤(撞击性发作)
- 卒中
- 脑脓肿
- 脑肿瘤

正中颞叶或顶叶的边缘结构和下丘脑及脑干投射的发作性受累。自主神经现象如上腹上升感(起于正中颞叶的发作尤为常见)、恶心、头晕、苍白或潮红、瞳孔开大、立毛、流涎、尿失禁等。

有运动性征象的单纯性局限性发作是以身体分离部位的**阵挛**(节律性抽动)或**强直**(僵硬性运动)开始的。由于反映的皮质范围大,面和手肌常被累及。发作放电始于皮质初级运动区并向前中央回其余部分扩散时,阵挛性运动是顺序推进的(**Jackson 式推进**),有如微型人体(homunculus)(如由拇指至其他手指至面至下肢)。但更常见的情况是发作性放电累及额叶的辅助性或其他二级运动区,而使对侧上肢屈曲上抬,头和眼转向对侧,同侧上肢则强烈伸展(所谓击剑体姿)。其他单纯性局限性运动征象如语言停止、发声、眨眼等。

表 434-2

国际癫痫防治同盟(ILAE)的癫痫发作和癫痫综合征分类

癫痫发作的分类

- Ⅰ.局限性(局灶性)发作
  - A. 单纯性局限性发作(无意识障碍)
    1. 有运动病征(如 Jackson 型、扭转性、体姿性)
    2. 有感觉症状(如视觉性、体感性、听觉性、嗅觉性)
    3. 有精神症状(如语言困难、幻觉、情感改变)
    4. 有自主神经症状
  - B. 复杂性局限性发作(有意识障碍)
    1. 开始为单纯性局限性,继以意识障碍
    2. 开始即有意识障碍
    3. 有自动症
- Ⅱ.全身性发作(非局灶性起始)
  - A. 失神性发作
  - B. 肌阵挛性发作;肌阵挛性抽动(单次或多次)
  - C. 强直-阵挛性发作
  - D. 强直性发作
  - E. 张力缺乏性发作
- Ⅲ.未分类发作

癫痫综合征的分类

- Ⅰ.特发性癫痫综合征(局灶性或全身性)
  - A. 良性新生儿惊厥
  - B. 儿童良性局限性癫痫
  - C. 儿童时期失神发作
  - D. 幼年性肌阵挛性癫痫
  - E. 特发性癫痫,或为未分类癫痫
- Ⅱ.隐源性或症状性癫痫综合征(局限性或全身性)
  - A. West 综合征(婴儿痉挛)
  - B. Lennox-Gastaut 综合征
  - C. 持续性不全癫痫
  - D. 颞叶癫痫
  - E. 顶叶癫痫
  - F. 外伤后癫痫
  - G. 其他症状性癫痫,或为未分类癫痫
- Ⅲ.其他未定或混合分类的癫痫综合征
  - A. 新生儿发作
  - B. 发热性发作
  - C. 反射性癫痫
  - D. 成人无惊厥状态癫痫
  - E. 其他未定型

单纯性局限性发作后可能继以短暂神经异常，反映皮质癫痫发作区的发作后抑制。如单纯性局限性运动发作可能出现软弱无力，感觉性发作后的麻木，枕叶发作后的失明或弱视等。这些可恢复性神经缺失，统称**Todd 麻痹**，偶可持续 48 小时以上。同样，对发作后病人立即进行检查，可能发现的暂时性局灶性改变，对癫痫始发部位也是很有提示作用的。

复杂性局限性发作引起意识障碍，使病人失去反应性。颞叶发作时，如放电向两侧扩散，累及两侧海马和杏仁区以及海马旁回，并在一定程度上累及内嗅区和额下区（特别是隔区），即可丧失意识。复杂性局限性发作约 70% ~80% 源出颞叶，其中 65% 以上来自颞叶近中结构，特别是海马、杏仁和海马旁回。其余主要来自额叶，源出顶叶和枕叶的百分数大致相同。很多复杂性局限性发作是由单纯性局限性发作演化来的，随着发作的进展而出现意识障碍。先有嗅觉预兆的复杂性局限性发作称为**钩回发作**（uncinate fits），因为它是从颞叶近中部的钩回或其附近发作的。钩回发作与脑瘤的联系可能比它型复杂性局限性发作更多。

典型颞叶复杂性局限性发作包括不动凝视和意识改变，继以**自动症**（automatisms）（重复无目的性复杂动作），发作放电对侧的上肢或手则常取肌张力障碍性体姿。最常见的是口和消化道自动症，如咂嘴、吞咽、吸吮、咀嚼等运动。体姿性自动症如摸索、牵衣或拾物、绞手、拍击动作等，皆甚常见，一般以颞叶致痫区的**同侧肢体**最为突出。有些活动如进食、制图、步行、清洗盆碟等仍能进行，但动作笨拙。有些病人在发作时还对外界保留一定程度的反应能力，但反应行为则不适当。复杂性局限性发作一般持续 45 ~90 秒，此后意识混浊和定向障碍时间则可持续若干分钟。如不做脑电图描记，就很难确定发作状态何时结束，发作后行为何时开始。病人对先兆后的具体发作情况一般都已失记。优势半球颞叶受累时，可有短暂失语。

由额叶发起的复杂性局限性癫痫表现不典型，与起于颞叶的发作大相径庭。额叶的复杂性局限性发作虽有很多变异，但往往是：(1) 起止突然；(2) 时间短促，发作后症状甚少或无；(3) 运动征象突出，但常怪异，如非同步性挥动或摆动上下肢，扭动骨盆，踢腿等，初看可能使人想到精神性发作；(4) 头皮 EEG 很少或无局限性改变。

精神运动性、颞叶和边缘性发作，是过去用来描述现在归类为复杂性局限性发作的很多发作行为，但还不是同义语。不是所有复杂性局限性发作都来自颞叶，也不是都涉及边缘系统。有些颞叶和边缘性征象是反映一侧癫痫放电，未必伴有复杂性局限性发作都有的明显意识改变。此外，复杂性局限性发作也不是都有自动症（“精神运动性”成分）。

全身性发作

全身性发作（generalized seizures）从一开始即同时弥漫性波及两侧大脑半球。没有提示大脑局限性发起的临床及 EEG 特征。全身性发作又可按发作性运动之有无和特征进行分类，而这些特征又是由皮质下和脑干结构在发作中的参与程度决定的。

全身性强直－阵挛性发作（**惊厥大发作**，grand mal convulsions）的特征是突发性意识丧失，两侧躯体和肢体强直性伸展（**强直期**），常伴有响亮发声，系气体强行通过紧张收缩的声带时产生的（“**癫痫喊叫**”），此后继以两侧同步性肌肉抽动（**阵挛期**）。有些病人发生强直－阵挛性发作前，先有少许阵挛性抽动，有些则只有强直或阵挛期出现。常有尿失禁，大便失禁则少见。实际发作时间一般不超过 90 秒。发作后期表现为暂时性深度木僵，15 ~30 分钟内，继以嗜睡、意识混浊并有自动症性行为。随着恢复的推进，很多病人诉述头痛、肌痛、意识迟钝、无力，或有情感改变，持续可达 24 小时。

全身性强直－阵挛性发作引起很多显著而短暂的生理改变，如血液缺氧及乳酸中毒、血浆儿茶酚胺水平增高、血清肌酸激酶、促乳素、促皮质素、皮质醇、β 内啡肽和生长激素等浓度增高。并发症有口腔外伤、脊椎压缩性骨折、肩脱位、吸入性肺炎以至猝死等，后者可能与急性肺水肿、心律失常及窒息有关。

失神发作（absence seizures）（**癫痫小发作**，petit mal seizures）主要见于儿童，特征为突发性瞬刻意识缺失（失神发作）、凝视、节律性眨眼，上肢或手常伴有少许小的阵挛性抽动。行为和意识皆可立即恢复正常。无发作后期，患者常能记得有过一次发作。多数失神性发作持续都不到 10 秒钟。较长的失神约 70% 病例伴有自动症，一般为持续型。失神发作常与全身性强直－阵挛性或肌阵挛性发作偕发。如不治疗，失神性发作每天可以发生数百次。

如意识丧失发生较为缓渐，又非突然恢复，并有自动症或肌张力消失，即所谓**非典型性失神发作**。这种情况以精神发育迟缓的儿童最为常见，抗癫痫药治疗收效亦差。典型和非典型失神发作还须与只有短暂意识丧失的复杂性局限性发作鉴别，因为三者的病

因、治疗及预后都不相同。

肌阵挛性发作(myoclonic seizures)表现为快速而短暂的复发性肌肉抽动,双侧同步亦可为非同步性或单侧性而无意识丧失。肌阵挛性抽动可以是面或手的小动,也可能是同时波及头、肢体和躯干的广泛性双侧痉挛。反复肌阵挛性发作可能像是逐渐加剧终致全身性强直-阵挛性惊厥。肌阵挛性发作任何时候都可发生,但常在刚睡醒或刚入睡时集中发生。

弛缓性发作(atonic seizures)("猝倒症",drop attacks)最常见于弥漫性脑病儿童,特征为突发性肌张力丧失,可因此而摔倒致伤。有时肌张力丧失是局限性或不完整的,只是造成头部下垂之类的动作。

其他类型的发作

有些发作有其独特或非同寻常的特征。**痴笑性发作**(gelastic seizures)可能是复杂性局限性也可能是全身性非惊厥性发作,患者突发病态大笑而无任何感情内容,为其癫痫发作的明显特征。**奔跑性发作**(cursive seizures)是以奔跑为突出征象的复杂性局限性发作。**反射性发作**(reflex seizures)是由特定刺激引起的发作,如触摸,乐曲旋律、特定运动、阅读、频闪光图形(stroboscopic light patterns)、复杂视象等。

癫痫综合征

有些癫痫症在病史资料、发作情况、伴随症候、脑电图改变、生化异常和影像检查等方面都有足够的再现性,可以据此分出不同的**癫痫综合征**(epileptic syndrome)。为病人的癫痫分类或确定特定癫痫综合征,比对发作的描述更为重要。因为这样的诊断在检查、治疗、遗传咨询和预后上都有意义。

现在应用最广的分类方法,是ILAE分类与术语委员会1989年修正方案(表434-2),即首先根据发作是局限性(**局灶性癫痫**)还是全身性(**全身性癫痫**)分为两大类,再按病因(**特发性**、**症状性**或**隐原性癫痫**)分类。癫痫亚型按年龄分组,局灶性癫痫则按估计癫痫起源的解剖部位。

热性惊厥

热性惊厥(febrile seizures)是儿童最常见的惊厥原因,美国和欧洲5岁以下儿童中,3%~5%有此经历,大多是在0.5~4岁间发生的,有时亦可见于6~7岁儿童。约30%儿童有过1次以上发作,首次发作在1岁以前及有此家族史的患儿,最易复发。多数患儿的热性惊厥皆无远期影响,但以后发生癫痫的风险是会增加。当然对多数儿童来说,风险甚低(约2~3%),但如有长时间或局灶性发作,有发热性癫痫发作家族史,以及初次发热性发作前有神经系统异常症候的儿童,风险约为10%~13%。但发热性癫痫发作与精神发育迟缓、平均智商(IQ)低、学习成绩不良及行为问题等无关,也不会引起这些情况。预防治疗一般亦无必要,因为预后良好。

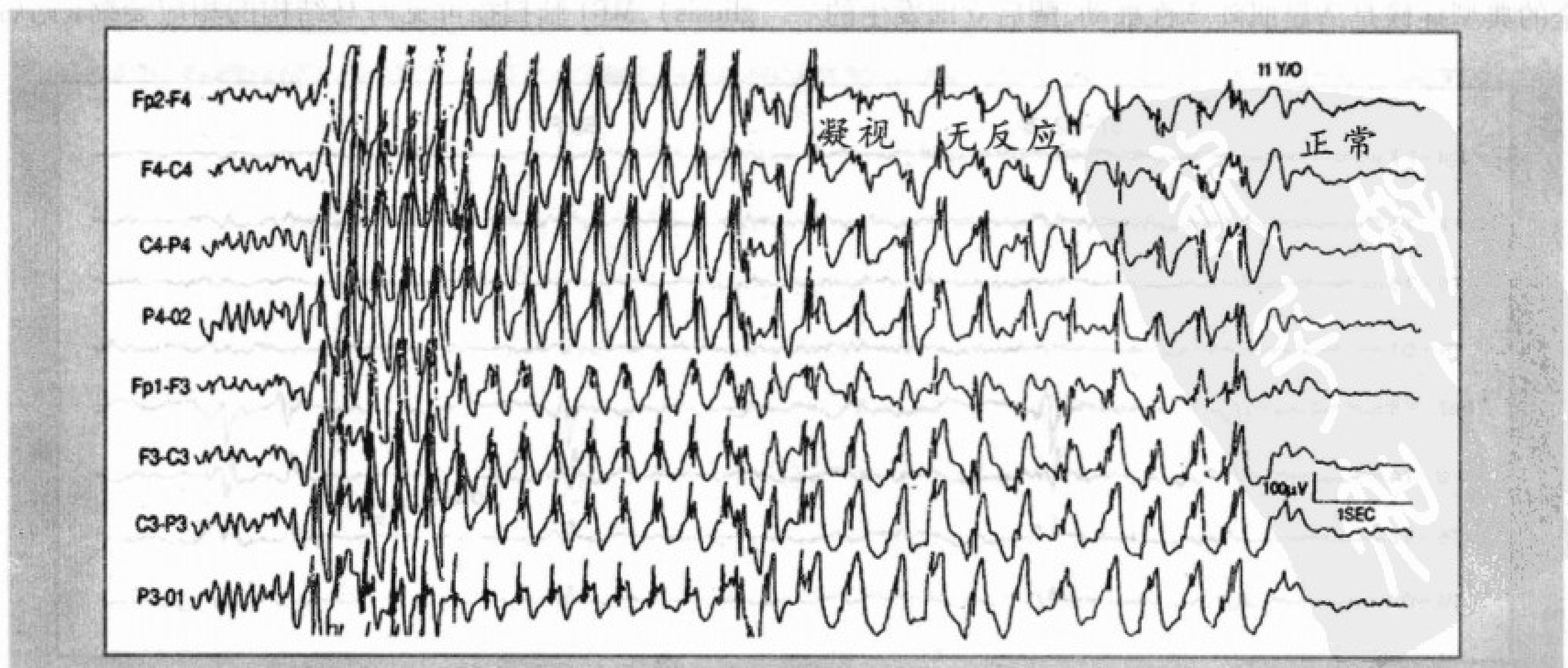


图434-2 儿童失神性癫痫。临床失神性发作时脑电图显示典型广泛性3-Hz锋波复波。

儿童有中央-颞中锋波的局限性癫痫
(ROLANDIC 癫痫)

通常在 4~13 岁间起病,患儿其他方面仍皆正常。多数发作都以夜间为主,或只在夜间发作。由于睡眠促成继发泛化,故父母反映的是强直-阵挛性惊厥,局灶性症候常被疏漏。反之,白天发作时一般都是局灶性的,表现为一侧面部抽搐,语言中断,流涎,面、舌、牙龈和颊内感觉异常。发作可能发展为一侧阵挛性运动或肌紧张性体姿。脑电图为中央和颞中区的固定型癫痫性放电。预后皆佳,青春期中至后期发作即可消失。

儿童失神性癫痫(小发作)

此症最常见于神经系统和智力皆正常的 4~12 岁儿童。呼吸过度常能诱导失神性发作。脑电图有诊断意义,可见固定型 3Hz 锋波放电及典型发作(图 434-2)。全身性强直-阵挛性发作见于 30%~50% 病例。乙琥胺(ethosuximide)10~20mg/(kg·d)(较大儿童 250 mg 每日 2~3 次)及丙戊酸(valproate)15~30 mg/(kg·d)治疗失神发作同样有效,同时伴有全身性强直-阵挛性发作者,丙戊酸更为适合。

少年性肌阵挛性癫痫

这是特发性全身性癫痫中最常见类型之一,最常见于其他方面皆称健康的 8~20 岁青少年。发展完全的典型症候是清晨肌阵挛性抽动、醒后立即发生的全身性强直-阵挛性发作、智力正常、家族类似发作史以及脑电图上泛发性 4~6Hz 锋波和多锋波性放电。80% 以上病例应用丙戊酸皆可控制,但多数病例皆须无限期坚持用药,因为试图停药者复发率甚高。拉莫三嗪在许多病人中也是有效可替换药物,但偶见使肌阵挛加剧。

LENNOX-GASTAUT 综合征

这是指发生在儿童早年的一些癫痫性脑病,有共同的身心改变、精神发育迟缓、难以控制的发作和脑电图上广泛性 1.5~2.5Hz 缓慢锐波放电("慢锋波型",slow spike-and-wave pattern)。没有一种疗法是普遍有效的,故宜由这方面的专家主持治疗。

颞叶癫痫

这是成人最常见的癫痫,至少占 40% 病例。始发于儿童后期或青少年,常有热性惊厥史。几乎所有病人都有复杂性局限性发作,有些发展为全身性。常有上腹或脏器先兆。非发作期颞叶前区脑电图常有癫痫型放电(图 434-3)。颞叶癫痫(temporal lobe epilepsy)病人大多都有记忆障碍,有些有语言或视觉空间功能减低,决定于致痫颞叶位于优势还是非优势半球。

颞叶癫痫最常见的起源部位是近中颞叶边缘结构,常与一典型损害即**海马硬化**(hippocampal sclerosis)有关。还可发生继发性神经胶质增生(secondary gliosis),MRI 脑扫描可见海马结构的相应萎缩(见后



图 434-3 颞叶癫痫。癫痫型放电见于右颞叶灶区(下四行),其间混有对侧没有的不规则慢波活动。

文)。约20%颞叶癫痫是由其他组织损害引起,如海绵窦畸形、错构瘤、皮质发育不良、神经胶质瘤以及与过去头外伤或脑炎有关的瘢痕等。额叶和枕叶损害也能引起颞叶癫痫,因为发作性放电可以迅速传入近中颞叶结构。

抗癫痫药抑制继发性全身性发作一般皆能收效,但50%以上病例还会有局限性发作。耐药病例的治疗,首选颞叶切除术(temporal lobectomy)。❶

外伤后癫痫

贯通性及其他严重头部外伤后,约1/3病例将在1年内发生癫痫。严重头部损伤(第431章)是指已发生脑挫伤、脑或颅内血肿、意识不清或记忆丧失24小时以上以及神经系统检查持续异常(如轻偏瘫或失语)等。虽然多数病人都是在伤后1~2年内发生癫痫的,但长至5年以后,亦可发生。外伤后癫痫病人中,约2/3为局限性或继发性全身性发作。但轻度头部损伤(如无并发症的短暂意识丧失、无颅骨骨折、无局灶性神经病征、无挫伤及血肿)病人,癫痫发生风险的增加则未达有临床意义的程度。

冲击性发作(impact seizures)(损伤时或损伤后立即发生的全身性惊厥)和**早期发作**(early seizures)(伤后第1~2周内发生的癫痫)是脑对外伤的急性反应。伤后10~14日出现的发作提示今后发生外伤后癫痫的风险增加。

早期发作应以苯妥英钠治疗。为减少急性处理期间由发作引起的并发症,对遭遇严重头部损伤的病人,须预防性应用苯妥英钠1~2周。如无明显发作,苯妥英钠应于2周后停用,因为尚无资料证明抗癫痫药能防止此后发生的癫痫。

持续性不全癫痫

持续性不全癫痫(epilepsia partialis continua)是指部分或整个身体一侧发生的局限性癫痫,成人的持续性不全癫痫,见于严重卒中、原发或转移性脑瘤、代谢性脑病(特别是高渗透压性非酮症性高血糖症)、脑炎以及亚急性和少数慢性炎症性脑病(Rasmussen脑炎、Kozhevnikov俄罗斯春季脑炎、Behcet病)等情况时。抗痫药、皮质类固醇和抗病毒药等对此一般皆无功效。所幸有些病例可望自行缓解。免疫球蛋白静脉注射对某些Rasmussen脑炎有短期效验,但一般皆需做功能半球切除术(functional hemispherectomy)。

流行病学

全世界约有癫痫病人4500万。发生率以年幼儿童和老人最高,男子稍多于女(1.5:1)。据美国1990年普查数字,经年龄校正的年发生率为每10万人口中31~57例。病因和发作类型皆因年龄而异。

去掉热性惊厥和与急性病有关的发作,人在有生之年至少有过一次发作的概率约为10%。但癫痫发生风险较低,约3%~4%,说明不是所有发作都会发生癫痫。实际上因非激发性发作而来就医的病人,约30%都只有过一次发作,几乎都是全身性强直-阵挛性发作。而其他类型的发作,如失神性、肌阵挛性、复杂性局限性发作等,当病人就医时,几乎都已有过复发。由于一次发作并非即有癫痫,因此确定第一次非激发性发作以后是否还会发生,就很重要。遗憾的是做到这点的能力是有限的。虽然如此,有些临床特征有助于确定今后发作的相对风险,因而有助于治疗决策和为病人提出适当建议。应列入高风险组的病人是:有明显脑外伤或损害史和脑电图异常。这些人2年中复发率约65%。反之,特发性全身性发作、脑电图正常、亦无癫痫或发作家族史的人,再发率只有24%。但有过再次发作后,今后发作概率即增至80%以上。因此第二次发作是癫痫的可靠指征。

癫痫病人的死亡率,比一般群体为高。而这种增高大多发生在症状性癫痫病人,他们的死亡率与内在基础病变有关。特发性或隐源性癫痫病人死亡风险增加,主要与意外有关(特别是溺水身死)。癫痫病人原因不明性猝死风险增加20倍,可能是由于心律失常、肺水肿或心肌梗死所致。原因不明性猝死是慢性严重癫痫病者与发作有关的死亡的最常见原因。

发病机制

细胞生理学

以异常方式间歇放电的神经元大群体的同步性相互作用,引起癫痫发作。致痫灶内神经元的细胞内描记显示复发性高电压长时相除极化,并有在此基础上发生的动作电位高频暴发。由这些**阵发性除极化转变**(paroxysmal depolarizing shifts;PDSs)产生的细胞

外电流，引起发作间期脑电图锋波或锐波，发作易感性即由这种典型癫痫型放电体现出来。PDS 的产生涉及几种机制，包括固有电压依赖性膜电流改变所致兴奋性增加、新的活动性兴奋电路、有效突触后抑制和其他抑制过程的削弱或消失以及兴奋性突触效应的增加等所致兴奋增加。显示“癫痫性”行为的神经元，通常突触输入即可使反应加剧或病态扩增。谷氨酸受体的 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)型活化，可使细胞兴奋性增强，导致持续性神经元除极化和钙内流。NMDA 受体长期活化和细胞内钙聚集过多，也会导致细胞中毒，并可因严重反复发作或癫痫持续状态而导致细胞死亡(“癫痫性脑损害”epileptic brain damage)。皮质有些区域如海马，有些神经元亚群正常就有暴发性放电的特性，在癫痫发生中，即可作为其他类神经元的起搏细胞(pacemaker cells)。

PDSs 出现增多，波及更多神经元和更远的皮质区，从而使得原发灶内和灶外神经元除极化不断推进。在发作间歇期癫痫型放电频作，而在癫痫发作期间，细胞外钾和细胞内钙浓度增加，使得癫痫神经元群体兴奋。发作期间神经元强烈除极，不断持续高频放电(相当于发作的强直期)。发作止于时相性复极化，此时连续放电中断(相当于阵挛期)，膜电位逐渐恢复正常或达短暂超极化状态(hyperpolarized state)(发作后阻抑)。苯妥英钠和卡马西平的抗惊厥作用，即由于它们对钠通道的实用性阻滞作用，限制神经元高频放电的能力。苯二氮䓬类(benzodiazepines)和巴比妥盐类的抗惊厥作用则是通过氯离子载体，加强轴突后 GABA 介导性抑制。

局灶性癫痫时，神经元异常活动始发于皮质局限区，并可保持在此区内。脑抑制和约束异常电活动的机制是很强有力的。通常在局灶性发作间期放电及局灶性发作期间，癫痫发起区周围都是受到阻抑的(“周围抑制”，surround inhibition)。皮质对侧同位区以及丘脑和脑干等区，莫不如此。只有这些限制性影响都被冲破，发作才会蔓延，波及全身。

颞叶癫痫时，海马齿状核内某些神经元已被确认为特别易受损伤。苔藓细胞(mossy cells)和含生长抑素及神经肽 Y 的神经元选择性缺失，使齿状回内正常具有强烈 GABA 抑制作用的神经元传入阻滞，丧失功能。结果是：齿状回中吞噬性小神经胶质细胞脱抑制，而以异常的同步性暴发性放电对皮质刺激作出反应。亚临床性电波性发作和对易损细胞群的进一步损害，形成细胞丧失的自我强化环，海马兴奋性控制障碍，终致临床发作并有海马硬化的病理改变。现在还不很清楚其他损害(如肿瘤及海绵窦畸形)是怎样引起局灶性癫痫的。

丘脑在全身性发作及其伴随的广泛性锋波脑电图改变中起关键作用。全身性发作的两侧同步性和锋波发放节律性似决定于两项主要因素，即独特的离子导电性(ionic conductances)(包括可使丘脑网状核内神经元发挥起搏控制细胞作用的 T 型钙电流)和丘脑皮质系统特异解剖和药理学特征。黑质(substantia nigra)在全身性惊厥的发生中亦有重要作用，特别是在强直期。黑质的 GABA 能性抑制性传布，在原发和继发性广泛性发作放电的传播中起调节作用。由于特发性全身性癫痫病人脑中，未发现持续存在的、可证明的病理改变，因此发作易感性最可能是由于遗传性生化、神经递质或膜缺陷，造成受累电路内的兴奋性失常。

遗传学和基因缺陷

有几种以单基因方式遗传的罕见特发性癫痫综合征，已知与特定染色体相关，引起该症的基因也已确定(表 434-3)。两种电压闸门钾通道基因(voltage-gated potassium channel gene) *KCNQ* 2 和 *KCNQ* 3 突变，引起良性家族性新生儿惊厥。有些(不是所有)有常染色体显性额叶癫痫的家族，为神经元烟酸乙酰胆碱受体 α4-亚单位编码的基因突变。染色体 19q 和 2q 上钠通道亚单位突变，即 *GEFS* +，则与有发热惊厥的一种全身性癫痫综合征有关。此外，还有些遗传病如结节性硬化(tuberous sclerosis)和神经纤维瘤病(neurofibromatosis)引起的脑损害，可致显症性癫痫(第 459 章)。

直到不久以前，这几种特发性癫痫的基因缺陷，还只发现调节皮质兴奋性的离子通道异常。有听觉特征的常染色体显性部分癫痫的病因缺陷，是染色体 10q 上富亮氨酸的胶质瘤灭活基因(leucine-rich glioma inactivated gene；*LGI*1 基因)突变。现在还不清楚 *LGI*1 基因突变是如何引起癫痫的，但与离子通道似非直接有关。

虽然单基因突变可以解释几种罕见癫痫综合征，但多数癫痫病例的情况都符合复杂性多基因影响。对任何一位特定病人来说，遗传和获得性病理因素究竟起多大作用，决定于癫痫是以特发性病变出现，还是一种疾病的表现症状。迄今还未能从外伤后癫痫和卒中后癫痫发作中鉴定到遗传成分，最可能的原因是这些情况下的遗传“负荷”，比起获得性因素的作用来说还是较小的。

表 434-3

人类特发性癫痫的连锁和基因鉴定

综合征	染色体部位	基因
良性家族性新生儿惊厥	20q13	*KCNQ2*
	8q24	*KCNQ34*
良性家族性婴儿惊厥	19q	?
幼年性肌阵挛性癫痫	6p	?
	15q14	?
儿童失神发作性癫痫	8q24	?
婴儿家族性常染色体隐性特发性肌阵挛性癫痫	16p13	?
成人家族性肌阵挛性癫痫	8q24	?
有听觉特征的常染色体显性部分癫痫	10q22～24	*LGH*
常染色体显性夜间额叶癫痫	20q13	*CHRNA4*
	1q	*CHRNB2*
	15q24	?
有对侧颞中锋波的良性罗兰多癫痫	15q14	?
灶区不定的家族性部分癫痫	22q11～12	?
有发热性惊厥的全身性癫痫(GEFS+)	19q13	*SCN1B*
儿童失神发作性癫痫;全身性强直-阵挛性癫痫及发热性惊厥发作(?GEFS+)	2q24	*SCN1A*
	2q21～q23	?
	5q34	*GABRG2*
常染色体显性发热性惊厥	8q13	?
	19q	?
	5q14～15	?

诊断

准确诊断是合理治疗的基石。诊断检查目的有三:(1)确定病人是否有癫痫;(2)分析发作和癫痫类型,确定临床资料是否符合某一特定癫痫综合征;(3)尽可能确定具体病因。

病史

详尽、准确的病史至关重要,也是诊断中最重要的单项因素。由于病人对发作情况一般都记忆有限,因此尚须从家属或其他知情者处补充了解。病史小结上应对发生的情况作出清晰描述,包括有无先兆,非发作期间神经系统情况,有无可再现性诱发因素以及癫痫的有关危险因素如癫痫家族史、严重头部外伤史、脑炎或脑膜炎史、发热性惊厥史等(表 434-4)。儿童和青少年要问到妊娠、出生、生后过程和早期发育等情况。如病人已做治疗,注意了解所用何药、剂量和曾达到的血水平,以及治疗或不良效应等。

表 434-4

癫痫发作史的主要特征

首次发作日期和情况
发作中首先出现的固定现象:有无先兆?始发症候有偏侧局灶性吗?
发作的演化顺序
发作后症候(如 Todd 麻痹)
是否不止一种发作类型?
发作的平均频度;发作以来最长无发作间歇期
发作诱因(饮酒,睡眠剥夺,特定刺激,应激)
发作特征有无改变?
非发作期神经或系统性疾病症状:静止、间发还是进行性的?
癫痫危险因素(如家族史,脑损伤)

体检

虽然癫痫病人体检多属正常,但如有异常发现,可能在以下两方面很有帮助:首先,体检所见可能提示内在神经或系统性疾病,而癫痫发作只是部分表现;如神经皮肤综合征就常伴有癫痫发作,可由牛奶咖啡斑、面部血管瘤、色素缺失、腋部雀斑、鲨革样斑①之类症候而想到(第 459 章)。其次,局灶性神经病征可以提示脑病部位。手、足或面部大小不对称,为与较小侧相对的大脑半球长期异常所致。失神性发作病人如未治疗,过度呼吸 2～3 分钟可能诱使发作。

实验室检查

脑电图

脑电图(EEG;第 423 章)是癫痫最重要诊断检查项目。EEG 所见很有帮助,有时是确定诊断、发作正确分类、确定癫痫综合征和决定治疗等的必需资料。如**锋波**或**锐波**的癫痫型 EEG 改变,结合有关临床表现,高度提示癫痫诊断。发作病人如为局灶性癫痫型放电,提示局灶性癫痫,如为泛发性癫痫型电活动,则

①shagreen patch,结节性硬化的皮肤损害,为不规则斑片,皮肤增厚、隆起有如橘皮。

——译者

为全身性癫痫。大多数 EEG 都是在非发作时记录的,而单由发作间期的异常改变,是不可能证实或否定癫痫诊断的。只有在临床发作期间记录的典型放电改变,才能作为确诊癫痫的依据。另一可能对非发作期 EEG 分析失误的因素是:正常人中约 2% 也能发生类似的癫痫型 EEG 改变,其中很多是一种遗传性状的无症状标志,特别是对儿童。此外,癫痫样波形或人为伪差,也可被误解而认为是发作易感性的证据。

约 40% ~50% 癫痫病人在最初 EEG 中出现癫痫型改变。检查前剥夺病人睡眠 24 小时,而在 EEG 记录的部分时间里入睡,可以提高癫痫型电活动的出现率。系列 EEG 描记也能提高阳性率。但也有少数癫痫病人,虽经多方努力,非发作期 EEG 仍为正常。

三级中心医院(tertiary referral hospital)的癫痫中心监护病房,都装有同期 EEG 和闭路电视以及计算机辅助检查及分析系统,极大提高了对病人的处理能力,利用这些设备,医生可以区分癫痫和非癫痫性阵发事件,精确了解电活动与临床关系,确定癫痫灶区以利手术治疗。

神经影像检查

脑 MRI 能确定可能与癫痫发作有关的组织结构性病变,从而与 EEG 起到互补作用。所有 18 岁以上疑为癫痫的病人,都应作 MRI。正确实施的 MRI 对大多数致痫性脑损害都能检出。像海马硬化、神经元迁移缺陷、神经节神经胶质瘤(ganglioglioma)和某些神经胶质瘤以及海绵窦畸形等,都是 MRI 很易发现的。重要的是要做全面影像检查,包括冠状面和轴面的 T1 与 T2 加权影像(图 434-4)。钆输注虽不能提高与癫痫有关的脑损害检查,但却常有助于脑内病变的鉴别诊断。

约 70% 颞叶癫痫病人在发作期间 PET 扫描上所见低代谢区,即相当于致痫灶区(第 424 章)。但这些检查技术和单光子发射计算体层摄影(SPECT)和目前还只限于科研或癫痫专门中心,而非常规诊断项目。

血液检查

其他方面皆称健康的癫痫病人,常规血液检验很少能为诊断提供帮助。但在应用抗痫药进行治疗前,留下血清电解质、肝功能和自动化血细胞计数等基础数据还是很有用的。年龄较老的急或慢性系统性疾病患者,血液检验仍属必要,并常有启迪。青少年原因不明性全身性发作应考虑采取血或尿样,筛检吸毒(特别是吸食可卡因)。

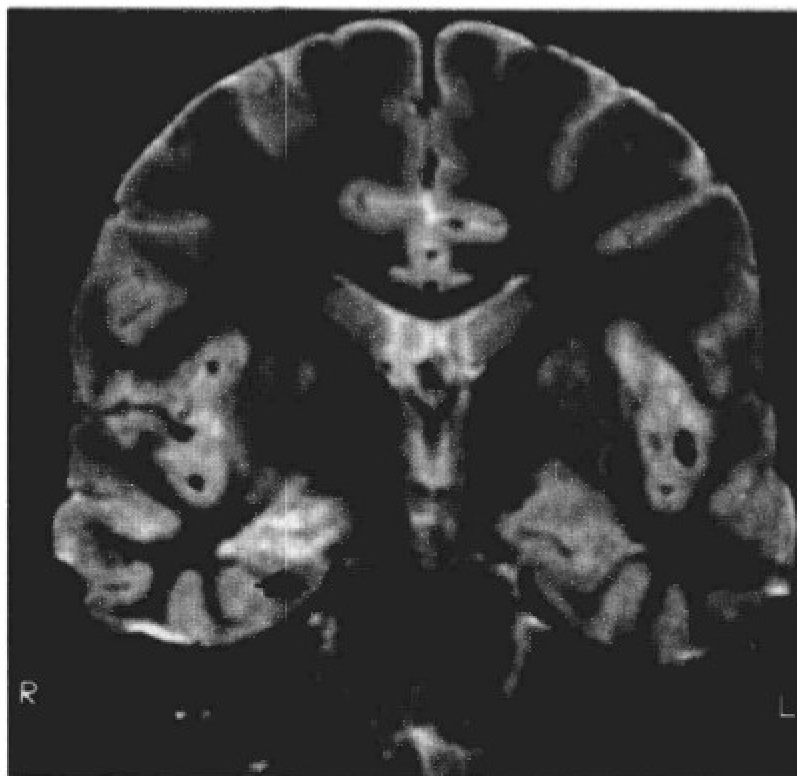


图 434-4 前颞叶水平的冠面 MRI 扫描,所见改变符合右侧海马硬化。右侧海马结构(箭头)与左侧比较可知萎缩,信号改变(白区)提示胶质增生。(纽约市哥伦比亚－长老会医疗中心神经影像科 Stephan Chan 博士惠赠。)

腰椎穿刺

如疑有脑炎或脑膜炎,腰穿即不可少。否则即无必要,更无需常规作此检查。反复全身性发作和惊厥性癫痫持续状态可使脑脊液中蛋白含量稍增,并使白细胞数增加(可达 100/mm^3)24 ~48 小时。但癫痫发作所致脑脊液细胞数增多的认定**只能是回顾性的**,首先仍应设想感染及颅内炎症性病变。

心电图

初涉全身性癫痫发作的青年病人,如有心律失常、原因不明性猝死或发作性意识丧失等家族史,应做心电图检查。任何有心瓣膜病或心律失常史的病人,亦应做心电图检查。

鉴别诊断

不是所有发作性过程都是癫痫,而把其他情况误作癫痫,势将导致徒劳无效甚至有害的治疗。相当一部分病人的"发作"抗痫治疗无效,也是误诊所致。

很多情况都能误作癫痫,具体情况当视病人年龄和发作性质及情况而定(表 434-5)。单由临床情况,未必都能对各种诊断可能性一一区分,常须收入专门监护病房,以利诊查。

非癫痫性发作性病变一般都是分离性突发过程,特征为行为异常或不当,反应性不同,有肌张力改变,以及不同体姿或运动等。这些情况在儿童中远比成人常见,表现方式不一。儿童时期很多类似癫痫的病变,可以看作暂时性"发育"现象,除安慰外,无需治疗。

晕厥(syncope)是脑灌注短暂的全面减少及缺氧所致综合征(第 435 章),意识丧失不过数秒钟,很少到 1 分钟以上,恢复亦快。如脑缺氧甚重,晕厥时躯体可呈短暂强直性体姿,或四肢有少许阵挛性抽动(**惊厥性晕厥**)。同样,有些类型的**偏头痛**(migraine;第 428 章)亦可误作发作,特别是头痛不重或不典型时。**基底动脉性偏头痛**是主要见于青少年中的一种罕见变异型,可有嗜睡、情感改变、意识障碍和定向障碍、眩晕、两侧视觉障碍以及意识改变或丧失等症候。

心因性发作(psychogenic seizure)常在成人中引起顽固性"癫痫",癫痫监护病房中,约 20% 病例皆属此类。但很多心因性发作病人,同时亦有癫痫。确诊

表 434-5

青少年和成人的非癫痫性发作性病变

运动性病变	惊恐性病变*
肌阵挛	分离状态("神游状态")
阵发性舞蹈性手足徐动症	发作性失控
发作性共济失调	发作性睡病和睡眠性呼吸暂停
惊跳病	自动行为综合征
偏头痛	局限性猝倒
意识模糊性	短暂缺血性发作
椎基底动脉性	短暂普遍性遗忘*
晕厥及心律失常*	急性精神错乱状态
行为和精神性病变	酒精性一时性黑矇*
心因性发作*	低血糖发作
呼吸过度综合征*	

*最常见情况。

须由视频 EEG,但根据非典型和非固定型发作、情绪或精神性诱因、精神病、抗痫药毫无效果以及多次非发作期 EEG 正常等,亦可提示心因性发作的可能。**惊恐发作**(panic attacks)及焦虑发作并有呼吸过度,初看很像有情感、自主神经或特殊感觉症状的局限性发作。长期呼吸过度可致肌肉颤搐或痉挛(手足搐搦),而使患者晕厥。

发作性失控症(episodic dyscontrol)为一尚未充分明了的病变,患者间断性出现与其性格迥异的暴力和破坏性行为,发作性失控综合征的患儿,有非特异性脑电图改变报道,但成人患者罕有结构性脑病迹象。

治疗

药物治疗

初次发作

初发癫痫的病人,应对急性内科或神经性疾病症候进行筛检。但亦无需紧急从事脑影像检查,除非高度怀疑脑损害或病人意识仍甚迟钝。多数病人在一次孤立性发作后,都能迅速恢复,因此观察数小时,一般即足以对临床进展作出评估,取得其他有关资料及实验室检查结果。如未怀疑有何内在基础病变,家属或友人能在家对病人进行严密观察,亦无需住院。但如不具备以上条件,或病情尚有不确定性,则应收住院。如让病人回家,应有随访和复查的明确计划。

抗痫药可使初次非激发性全身性强直-阵挛性发作后复发风险减少,但早期治疗对远期预后似无何影响,特别是在癫痫轻重及获得长期缓解概率等重要方面。●如果对一切初发癫痫的病人都予长期治疗,75% 病例将是治疗过度的。故是否治疗,应根据医生估计继续发作的风险、反复发作对病人的后果、病人能否在治疗中保持合作以及抗痫药治疗发生不良反应的风险(10% ~30%)等,细加权衡。如患者脑电图正常,体检正常,无重要脑外伤史,脑影像检查正常,亦无癫痫家族史,则继续发作的风险是较低的。只有具备两项以上危险因素的病人,才须在初次发作后进行治疗。虽然如此,有关治疗的最后决定,仍须因人制宜,考虑继续发作可能在精神、职业和身体上,对病人构成何等影响。

表 434-6

不同类型癫痫发作的药物治疗

发作类型	药物
单纯性和复杂性局限性	卡马西平,奥可西平,拉莫三嗪*,丙戊酸,托吡酯*,左乙拉西坦*,苯妥英钠,唑尼沙胺*,加巴喷丁
继发性全身性	卡马西平,奥可西平,拉莫三嗪,丙戊酸,苯妥英钠,托吡酯*,左乙拉西坦*,唑尼沙胺*,加巴喷丁*
原发性全身性发作	
紧张-阵挛性	丙戊酸,拉莫三嗪†,唑尼沙胺†,托吡酯*,左乙拉西坦†
失神	乙琥胺,丙戊酸,拉莫三嗪†
肌阵挛性	氯硝西泮,丙戊酸,托吡酯*,唑尼沙胺†,左乙拉西坦*
强直性	丙戊酸,拉莫三嗪*,托吡酯*,唑尼沙胺*,左乙拉西坦†,卡马西平,氯硝西泮,非尔氨酯

* FDA 批准只能用于辅助治疗。

†临床应用尚未获得 FDA 批准。

抗痫药的选择

癫痫治疗的主要目的有三:(1)消除发作,或最大限度减少发作次数;(2)避免长期药物治疗有关的不良反应;(3)帮助病人保持或恢复职业及社会心理调节。虽然这些目标每条都是可能做到的,但是尚无任何内科疗法,可以永久性消除("根治")癫痫。实际上,以现有药物能使慢性局限性和继发性全身性发作停止 12 个月以上的成人,不到 50%。

可用于癫痫治疗的药物见表 434-6。对照研究证明:卡马西平、苯妥英钠、扑米酮(primidone)和苯巴比妥(phenobarbital)抑制局限性和继发全身性发作的效能不相上下,丙戊酸治疗复杂性局限性发作虽略逊于卡马西平和苯妥英钠,但在控制继发性全身性发作上则不相上下。就病人个人来说,一种药物治疗无效,改用另一药物也可能收效良好。但自 1993 年以来,再未对抗癫痫药疗效做过个体对比。鉴于苯妥英钠偶可发生令人不快的仪容问题(牙龈肥大、多毛、痤疮样皮疹、面容粗陋),尽管很久以来就是治疗癫痫的主药,现已成为二线药物;苯巴比妥和扑米酮已很少用于较大儿童和成人。就病人个人来说,首选何药,要由副作用、耐受性、用药简便和费用等方面决定。

卡马西平(carbamazepine),奥卡西平(oxcarbazepine)和拉莫三嗪(lamotrigine)一般是治疗局部和继发性全身性发作的首选药物。拉莫三嗪和缓释型卡马西平每日服药两次即可。每日须服药 2 次以上时,病人合作问题就会增多。丙戊酸,左乙拉西坦(levetiracetam),唑尼沙胺(zonisamide)等,最宜用于辅助治疗,偶亦用于初治。唑尼沙胺半衰期长,这对不能或不愿每日服药 1 次以上的病人,肯定是最佳选择。左乙拉西坦和加巴喷丁(gabapentin)很少与其他药物相互作用,因此适用于必须服用多药的病人。加巴喷丁和拉莫三嗪,老人耐受性很好。奥卡西平和托吡酯(topiranate)也有类似作用,但作用较小,只限于 CYP 3A4 同工酶。这些药物都能使激素避孕作用减低。口服避孕药的妇女,初治以选用拉莫三嗪为宜,因为它不影响细胞色素 P-450 酶,也不干扰类固醇的避孕作用。

丙戊酸仍然是以全身性发作起病的患者首选药物,80%病例单药治疗即可收效,包括同时有几种类型全身性发作的病例。但对妇女,可能还须另作考虑,因为越来越多的证据表明,丙戊酸与多囊卵巢(polycystic ovaries),雄激素增高(hyperandrogenism),高胰岛素血症(hyperinsulinemia)等有关。此外,妇女服用丙戊酸,发生脂类异常的也比男子常见。拉莫三嗪用于全身性发作起病的患者,虽尚未为美国食品药品管理局(FDA)批准,但其疗效似与丙戊酸相当,而不良副作用则较少。如丙戊酸或拉莫三嗪治疗失败,托吡酯和唑尼沙胺(可能还有左乙拉西坦)亦可作单药治疗。苯妥英钠和卡马西平对全身性强直-阵挛性发作虽有效,但可使失神及肌阵挛性发作加剧,而它们是常与全身性强直-阵挛性发作伴随的。乙琥胺(ethosuximide)治疗典型失神性发作,疗效与丙戊酸相当,而副作用较少,故如别无其他类型发作偕在,当为首选药物。如失神发作还伴有全身性强直-阵挛和失神发作,宜用丙戊酸或拉莫三嗪。氯硝西泮(clonazepam)能防止肌阵挛发作,但在某些病人中,疗效不能持久。托吡酯、唑尼沙胺和左乙拉西坦虽尚未取得 FDA 批准,但据美国和其他国家上市后经验,是可以作为有效药物备选的。

药物剂量

药物吸收后,即分布于血浆和各组织区间(表 434-7)。由于多数抗痫药皆有部分与血清蛋白结合,故其血浆中蛋白结合浓度与游离(未结合)部分将达成平衡。只有未结合药物能通过脑受体周围的不同脂蛋白膜,因此整个药物浓度中,只有这部分药物能

表 434-7

抗癫痫药剂量和药动学数据

药物	成人常用量(24小时)(mg)	半衰期(小时)	校正最低有效量时间(天)	一般血浆有效浓度(μg/mL)	结合分数(%)	代谢
卡马西平	800~1600	8~22	7~14	6~12	75	肝诱导>90%
乙琥胺	750~1500	60	7~14	40~100	<5	65%由肝,无诱导
加巴喷丁	1800~3600	5~7	1~14	>2*	<5	肾>95%
拉莫三嗪	100~500	12~60†	28~42	2~16*	55	肝>99%,无诱导
左乙拉西坦	1000~3000	6~8	2~14	NE	<10	肾排出>65%
奥卡西平‡	600~1800	5~11	7~14	8~30*	45	肝>95%,轻度诱导
苯巴比妥	90~180	100	1~14	15~40	45	肝诱导>90%
苯妥英	300~400	22	1~7	10~20	90~95	肝诱导>90%
噻加宾	32~56	5~13	28~42	NE	95	肝>90%,无诱导
托吡酯	200~400	19~25†	28~56	4~25*	9~17	肝30%,无诱导
丙戊酸	1000~3000	15~20	7~14	50~120	80~90	肝>95%,有抑制
唑尼沙胺	100~400	63	1~7	NE	40~55	肝70%,无抑制

*未充分肯定;以推荐量治疗病人相当于常用范围,但差异很大。

†与同时应用药物有高度依赖性。

‡表中资料是指奥卡西平活性代谢物,单羟衍生物(MHD)。

NE=未确定。

发挥有效作用。而实验室常规测定的抗痫药血水平,是血浆中该药总浓度(结合与非结合两部分之和)。若因疾病(如尿毒症)、生理状态(如妊娠)或其他药物(如丙戊酸)使蛋白结合情况受到影响,则测定非结合部分更能准确反映脑的细胞外间隙中药物浓度。当血浆药物总浓度与临床预期疗效不符时,测定游离水平可能意义更大。

血药浓度对癫痫治疗有用,但有些病人的最佳水平实高于或低于通常建议水平。如有些病人在低或"治疗"浓度时即有副作用出现,而有些病人则可受惠于"中毒"水平而无副作用发生。因此切不可以血药浓度作为治疗目标。开始治疗时,以达低至中度治疗范围较为合理,此后则应根据病情进程、发作频度和剂量相关性副作用的出现,酌为调整剂量。血药浓度应在发作已被控制或有毒性副作用出现时测定。按建议用药方案服药而未能达到治疗性药物浓度,最常见的原因就是病人不合作(依从性差)。

启用抗痫药治疗

治疗应由单药开始,可根据病人发作类型选定,也要考虑不良反应、所需服药方案、费用和影响病人选药的其他问题。除苯巴比妥、苯妥英钠、加巴喷丁(可能还有左乙拉西坦)外,抗痫药皆应由小量开始,以减少急性毒性反应,以后再根据病人耐受性和药代动力学情况,增至维持量(表 434-7)。常见副作用大多为时短暂,如剂量增加缓渐,即可减轻。随餐服药,可使恶心减轻。较大剂量如在睡前服用,镇静作用亦可发生较少。

如需迅速达到治疗性血药浓度,应选用能以负荷量给予的药物、如苯妥英钠、丙戊酸、苯巴比妥等。一旦发作受控,必要时可另用他药逐渐取代。

所有抗痫药都能产生不良反应。最常见的是**剂量相关性**副作用,一般见于初用及增量时。剂量相关性副作用一般与该药或其主要代谢物的血液浓度相关。可能危及生命的最严重副作用是**特异质反应**(idiosyncratic reaction)。所有抗痫药都能引起类似特异质反应,包括皮疹、Stevens-Johnson 综合征、粒细胞缺乏、血小板减少、再生障碍性贫血和肝衰竭等。特异质反应与剂量无关,亦无实验室检查可以确定哪些人有此风险。定时对血液进行监测,费用甚高而徒劳无益。约 25%~30% 癫痫病人肝谷草转氨酶(SGOT)和谷丙酶(SGPT)轻度增高,但它既与临床症状无相关性,也不能预测肝炎及肝衰竭。孤立性 γ-谷氨酰转肽酶(GGT)水平增高,以癫痫病人发生有临床意义的肝功能失常而言,亦无何提示作用。约 20% 服用卡马西平的病人,出现良性白细胞减少(<4000/mL);少数病人白细胞数可短暂减至 2500/mL 以下。所幸这类病人发生再生障碍性贫血的风险并未增加,感染及其他可能归咎于白细胞减少的并发症亦未增多。卡马西平和奥卡西平都可使血钠减低(后者更常见),但很少引起症状,无需因此而减量或停药。

开局治疗失败时

约60%病例在单药治疗下,发作得以满意控制(减少90%以上)。初次用药无效的病人,改用他药单治,约半数可望收效,其余不到50%病例在加用另一药物后得以改善。加巴喷丁、拉莫三嗪、托吡酯、左乙拉西坦、唑尼沙胺和噻加宾(tiagabine)可用做局限性和继发性全身性发作的辅助治疗,已获证实。虽经适当药物治疗发作仍未控制,造成病废已达2年以上的病人,应考虑迷走神经刺激或手术。

虽然这些新药优点甚多,治疗指数亦优于已较为人熟悉的药物,但要预测它们在癫痫治疗中的最终地位,则还为时过早。以另一较新药物非氨酯(felbamate)而言,现知因毒性过大(可致再生障碍性贫血和肝衰竭)而不宜常规应用。近来氨己烯酸(vigabatrin)的视野缺损作用亦已引起关注。

越来越多的证据显示:有些癫痫病人的耐药性是由特定细胞和分子机制引起的,包括耐药蛋白表达增多和钠通道药物敏感性丧失等。

妊娠问题

癫痫不应使妇女在妊娠上感到沮丧,90%以上服用抗痫药的妇女,都能生育健康婴儿。虽然如此,癫痫仍会从很多方面影响妊娠,重要的是应在怀孕前使妇女了解可能发生的问题,并采取措施,减少这些问题的发生。总的说来,癫痫妇女即使得到治疗,发生妊娠并发症的概率也比常人高出1.5~3倍,包括产时出血、毒血症、胎盘早剥、早产和死产等。约35%癫痫妇女妊娠期间发作增多。主要是由于妊娠期间各种生理改变促使药物分布容积(volume of distribution)和清除增加,导致抗痫药水平的下降。因此妊娠期间要严密监测抗痫药水平,特别是在妊娠首3月后。

在一般群体中,发生**重大胎儿畸形**(心脏缺损、唇或腭裂、神经管缺损包括脊柱裂〈spina bifida〉和无脑畸形〈anencephaly〉等)的妊娠约为2%。妊娠期间服用一种抗痫药的癫痫妇女所生婴儿,发生以上畸形的风险是4%~6%。丙戊酸可使神经管缺损发生概率增加1.5%,卡马西平也能使这种特定风险增加0.5%,特别是有神经管缺损家族史时。服用两种以上药物发生重大胎儿畸形的风险是10%。叶酸每日1 mg,可使发生神经管缺损的风险大为减低甚至消失。在经验丰富者检查下,妊娠18~19周超声和羊水穿刺诊断神经管缺损及其他重大畸形的准确性接近95%。血清甲胎蛋白(α-fetoprotein)测定也能发现神经管缺损,但有25%假阴性率。

癫痫妇女所生婴儿,发生**轻微畸形**(指甲发育不良、眼距过远〈hypertelorism〉、耳位低、唇突、鼻基宽等)的风险也增高,似与遗传和药物因素有关。这样的畸形无论治疗情况如何都是增加的,抗痫药治疗则可使其发生风险再稍增加。近期资料证明所有抗痫老药可能引起的畸形是相似的。还有越来越多的证据表明:婴儿在子宫内接触抗痫药,特别是丙戊酸,可使其发育和认知缺陷增多。

几乎所有抗痫药都能促使新生儿发生出血素质。故应为婴儿常规肌注维生素K;虽然如此,有时仍不足以防范出血。故孕妇应在妊娠最后一月口服维生素K(每日10 mg)。

抗痫药对骨代谢的影响

抗痫药能引起骨质稀少(osteopenia)和骨软化(osteomalacia)而使骨折风险增加(第258章,第259章)。与此相关的生化改变是血清碱性磷酸酶和甲状旁腺激素增高,维生素D水平减低,血钙减低,低磷酸盐血症等。多年服用多种抗痫药的病人,改变最重。主要原因可能是抗痫药诱导维生素D代谢的增加。因此现在主张所有长期服用抗痫药的病人,都应服用钙和维生素D。

非药物疗法

选用适当药物,经过两轮大剂量单药治疗和一轮合理联合治疗而未能控制发作的病例,继续尝试药物疗法已很难有何效益。以上试验治疗,可以在1~2年内完成。至此,考虑到继续发作的不利影响(并常因药物毒性而加剧),就应将病人转往专业癫痫治疗中心。颞叶癫痫病人,从改善发作控制,减少认知影响和提高生命质量来说,手术都优于长期药物治疗。

永久性埋藏类似心脏起搏器那样的器材,刺激迷走神经,是药物治疗无效而又不宜手术的癫痫病人新的非药物疗法。随机试验证明:30%~35%病例发作至少减少50%;少数病人已无癫痫发作。

最常见癫痫手术也是积累经验最多的手术就是

局灶性皮质切除术(focal cortical resection)。任何局灶性发作病人,如虽经最佳药物治疗仍苦于发作性病废,都应考虑手术。切除手术的理想条件是:(1)发作起于脑内能被确认的局限性区域;(2)手术切除能把致痫区包含在内;(3)所需切除不会使神经功能受到影响。符合这些要求的最常见情况是:颞叶癫痫和其他伴有明显脑损害(如海绵窦畸形、神经节神经胶质瘤)的局灶性癫痫。这样的病人手术后70%以上皆可摆脱发作,约90%发作大为减少,生命质量明显提高。非损害性颞叶外切除的效果较差,发作消失者约45%,另35%病情亦有明显改善。

预后

约60%~70%癫痫病人诊断10年内能取得5年发作缓解。其中半数最终可无癫痫发作。有利于缓解的因素是:特发型癫痫,神经系统检查正常,始发于儿童早期和中期(新生儿发作除外)。

约30%病例(一般是儿童早年开始的严重癫痫)继续发作,从未缓解。美国顽固性癫痫发生率估计每1000人中1~2例。

停用抗痫药

由于流行病学研究证明:很多癫痫病人随着时间的推移而不再发作,因此很多研究人员试图确定哪些病人能停服抗癫痫药,而不致使复发风险增高。开始发作时即能以单药治疗成功控制,缓解前发作次数已较少,以及即将停药前脑电图及神经系统检查皆正常的病人,停药成功的可能性最大。此外,发作停止时间长(停发4年而非2年),复发概率也减低。反之,如发作控制较难确定,并须多药施治;或控制前屡有全身强直-阵挛性发作;以及考虑停药时,脑电图尚有改变或本底电活动中至重度紊乱,或有活动性致痫性电波改变,则复发风险高。

癫痫持续状态

不同类型的癫痫持续状态(status epilepticus)可以惊厥亦可以非惊厥形式出现。**惊厥性癫痫持续状态**为内科急症,须及时正确处理,以减少严重全身和神经病变的发生。像自限性发作一样,惊厥状态亦可为特发性、全身性,或为局灶性脑致痫区两侧蔓延继发形成。**非惊厥性癫痫持续状态**是以新发持续性意识障碍出现的。

约10%癫痫病例以**惊厥性癫痫**持续状态为其初发症候,50%以上癫痫持续状态病人此前皆无癫痫史。约50%~65%癫痫持续状态病人能找到急性诱发因素或特异性病因,如代谢紊乱、药物滥用、缺氧、感染、卒中、肿瘤等。成人死亡率约30%,一般与内在基础病因有关。死于癫痫持续状态本身的病例不到10%。

治疗目标是消除发作,鉴定和处理一切基础性内科和神经性病变。开始应侧重于确保充分氧合和维持血压(表434-8)。建立无障碍循环,心功能须持续监护。诊断检查亦应同时进行,取血检测抗痫药水平、血细胞计数和常规生化分析。脑影像检查虽属必要,但控制发作仍为第一要务。高度怀疑脑膜炎时,应作腰穿。但如局灶性神经症候提示质块性损害,则须给予抗生素,并先作CT扫描。成人静注硫胺(防止发作Wernicke脑病)后应继以葡萄糖,以矫治低血糖症,除非已确定血糖浓度适当。

表434-8

癫痫持续状态治疗计划和时间表

时间(分)	内容
0~5	做出诊断;给O_2,ABC;建立静注通路;ECG监护开始;抽血送化学分析-7,Mg,Ca,CBC,AED水平,ABG;毒理学筛查
6~10	硫胺100 mg IV;D50 50 mL IV(除非已知葡萄糖水平适当) 劳拉西泮4 mg IV(2分钟);必要时8~10分钟内重复1次或地西泮10mg IV(2分钟)必要时3~5分钟内重复一次
10~20	如状态持续,或已立即用过地西泮,可用磷苯妥英20 mg/kg IV(速率150 mg/min),监护血压和ECG
20~30	如状态持续,再给磷苯妥英5 mg/kg 2次(总量30 mg/kg)
30	如状态持续,插管,采用以下之一,最好在EEG监护下: (1)戊巴比妥2~10 mg/kg缓注,以后0.5~3 mg/(kg·h) (2)咪达唑仑首剂0.2 mg/kg缓注,以后0.1~2.0 mg/(kg·h)持续输注 (3)丙泊酚首剂1~5 mg/kg(5分钟),以后2~4 mg/(kg·h)持续输注

ABC=气道,血压,心功能;ABG=动脉血气(分析);AED=抗癫痫药;CBC=全血细胞计数;D50=50%葡萄糖液;ECG=心电图;EEG=脑电图。

苯二氮䓬类药物如地西泮(安定)(diazepam)(10 mg并重复1次)或劳拉西泮(lorazepam)(4 mg重复1次或4~8 mg)后,立即静脉注射苯妥英钠或福司妥英(fosphenytoin)20 mg/kg苯妥英钠当量(PE),速率不超过150 mg/min。如发作仍未受控,可再加苯妥英钠或福司妥英5 mg/kg(PE)。经此治疗,约80%病例皆可收效。如仍无效,应转入重症监护病房,在脑电图持续监护下,静脉注射戊巴比妥2~10.5 mg/kg实施麻醉,此后必要时每25~50分钟再予25~50 mg,以取得EEG的暴发性抑制(burst-suppresion)。维持量为1.5~3 mg/(kg·h)在持续监测EEG上取得暴发性抑制也是必要的。辅助呼吸和升压药皆不可少。亦可以咪达唑仑(midazolam)滴注[0.2 mg/kg后0.1~2.0 mg/(kg·h),继以0.75~1.0 mg/(kg·min)]诱导麻醉。咪达唑仑消失更快,低血压影响也比苯巴比妥和戊巴比妥为小。丙泊酚(propofol)1~5 mg/(kg·h)继以2~4 mg/(kg·h)持续输注,对某些癫痫持续状态病人也能收效。

非惊厥性癫痫持续状态甚难诊断,故常被疏漏。最常见于无发作史的中年及老年人。一般发生突然,患者陷于波动性意识障碍状态,可能持续多日至数周。虽有不同程度意识障碍,但因无木僵及昏迷而使诊断失误。非惊厥性癫痫持续状态可能误作精神病,因为患者突发行为乖张、情感失常、妄想、幻觉和紧张症(catatonia);亦可以记忆丧失、精神错乱和情感改变为主,而使人想到代谢性或中毒性脑病及痴呆。有些病人屡见发作。

诊断须凭脑电图上发作性放电及有关症状。多数病人有连续或接近连续的1~2.5 Hz广泛性锋波活动,类似儿童的广泛性失神状态("锋波性木僵",spike-wave stupor)。但也有少数病人脑电图上发作性电活动是局限性的,一般皆在额叶或颞叶,说明这些病人的非惊厥性持续状态是持续性局限性发作的一种。静脉注射地西泮(5~10 mg)或劳拉西泮(1~2 mg)抑制脑电图上癫痫型改变,病人意识状态亦可获得戏剧性改善。长期控制发作,可用丙戊酸、苯妥英钠或卡马西平。

多数病例皆未发现特异性病因,但有时非惊厥性持续状态是由于电解质紊乱、药物中毒(如锂剂)或脑局灶性损害(如额叶梗死)。

社会心理问题

癫痫及其影响是多种因素相互作用的结果,癫痫发作只是其中的一部分。病人发生病废及对生命质量影响的程度,可能更多是由于神经系统异常、精神因素及药物不良反应对躯体的限制,而非发作本身。这种情况在经过手术治疗已无癫痫发作的病人中也能见到,他们仍然处于病废状态,不能就业,不能建立良好的社会关系,也不能以其他方式得到独立生活。癫痫的病废并非只是由于它的发作性质,在相对健康期间也会出现非预期性发作,而使患者陷于困窘的境地,负面影响再被强化。虽经治疗仍反复发作,也足以说明药物治疗的失败。成人在工作中受到歧视,还因不能开车而失去机动性。

癫痫治疗只有在医疗、心理和环境几方面配合下,才能取得成功。治疗早期就应对社会心理方面的困难有充分认识,并制定适当的处理计划。多学科配合,共同解决社会、教育、职业和心理等方面的困难。医生对这些问题必须具有高度敏感性,即使他们不能作出明确的阐述。实际上,这些社会心理方面的困难可能是癫痫病人随访中的主要问题。对于教育社会以及病人和家属,消除对癫痫的诸多误解、迷津和偏见,医生是负有特殊责任的。

A 级论证文献

❶Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, et al. A randomized, controlled trial of surgery for temporal lobe epilepsy. N Engl J Med, 2001, 345: 311-318.
颞叶癫痫手术治疗的随机对照试验。
❷Musicco M, Beghi E, Solari A, et al. Treatment of first tonic-clonic seizure does not improve the prognosis of epilepsy. Neurology, 1997, 49: 991-998.
多中心协作随机研究证明:治疗首次强直-阵挛性发作不能改善癫痫的预后。

推荐阅读

Begley CE, Famulari M, Annegers F, et al. The cost of epilepsy in the United States: An estimate from population-based clinical and survey data. Epilepsia, 2000, 41: 342 – 351.
本文是美国癫痫所致直接和间接费用的最佳统计资料。

Clark S, Wilson WA. Mechanisms of epileptogenesis. Adv Neurol, 1999, 79: 607 – 630.
癫痫发生机制,包括已知和已提出的动态生物机制。

Engel J Jr, Pedley TA (eds). Epilepsy: A Comprehensive Textbook. Philadelphia: Lippincott-Raven Press, 1997.
多作者协作的3卷本癫痫专著,包括癫痫的各方面,从基础分子学、细胞学和神经生物学至内、外科治疗,皆有详述。

Jacobs MP, Fischbach GD, Davis, MR, et al. Future directions for epilepsy research. Neurology, 2001, 57: 1536 – 1542.
癫痫研究的展望。作者是本领域权威,认为应充分利用当前在神经生物学、电生理、影像和遗传学等方面的进展,确定新的研究进程。对当前已取得的重大成果和重要文献亦有评述。

Karceski S, Morrell M, Carpenter D. The Expert Consensus Guideline Series: Treatment of Epilepsy. Epilepsy and Behavior, 2001, 2 (Suppl): A1 – A50.
癫痫专家有关癫痫治疗方法和药物选择的权威意见。

Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med, 2000, 342: 314 – 319.
有关早期发现顽固性癫痫预测因素的前瞻性研究。

Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus. N Engl J Med, 1998, 338: 970 – 977.
有关癫痫持续状态现代观点的评介,治疗方面包括福司苯妥英钠,咪达唑仑和丙泊福(propofol)等药。

Pedley TA, Hauser WA. Sudden death in epilepsy: a wake-up cell for management. Lancet, 2002, 359: 1790 – 1791.
讨论癫痫原因不明性猝死现象(SUDEP)及慢性癫痫病人与发作有关的死亡最常见原因。

Remy S, Gabriel S, Urban BW, et al. A novel mechanism underlying drug resistace in chronic epilepsy. Ann Neurol, 2003, 53: 469 – 479.
慢性癫痫耐药性机制的研究近况,包括以颞叶切除术治疗失败病人的海马钠通道功能研究,指出卡马西平耐药性与钠通道药敏性丧失有关。

Roth HL, Drislane FW. Seizures. In: Neurologic Emergncies. Neurologic Clinics of North America, 1998, 16: 257 – 284.
急性癫痫发作的检查和治疗实用综述。

Sisodiya SM, Lin WR, Harding BN, et al. Drug resistance in epilepsy: expression of drug resistance proteins in common causes of refractory epilepsy. Brain, 2002, 125: 22 – 31.
癫痫病人耐药与癌症病人一样,可能也是耐药蛋白表达过多所致。

Sperling MR, Feldman H, Kinman J, et al. Seizure control and mortality in epilepsy. Ann Neurol, 1999, 46: 45 – 50.
可使癫痫病人死亡增多的相关因素研究,这是一个一直未被充分注意的问题。

Zahn CA, Morrell MJ, Collins SD, et al. Management issues for women with epilepsy: A review of the literature. Neurology, 1998, 51: 949 – 956.
有关女子癫痫治疗问题的文献综述。

(王贵才,郭聚甫 译;曾汉英,黄云从,袁梅琴 校)

第 435 章

晕 厥

Roger P. Simon

晕厥(syncope)是意识丧失并伴有体姿张力(postural tone)消失的现象(第 46 章)。发作原因是全脑供血障碍,有时灌注不足可能只限于大脑半球或脑干,二者任何一方受累,都可使意识丧失。晕厥须与癫痫发作(第 434 章)鉴别,二者表现虽可相似,但病理生理和治疗则各异。

病史

由于晕厥发作的意识丧失大多是无医务人员在场时发生的,故病史是病情评估的最重要部分。如有多次发作,应先肯定这些发作是相似的,这样从中收集一次发作时的少量病史,即可提供病理生理基础。每次晕厥发作都应详为了解,特别关注以下 3 项内容:发作前情况和症状,意识不清时发生了什么情况,以及清醒后恢复定向功能的时间过程。第 1 项可向病人了解,第 2、3 项则非病人所能提供。因此必须向知情者了解,以利分析,可通过电话、会晤或走访等方式,从了解一次以上发作情况的知情者收集资料。

晕厥发作前

每次发作时患者处何体位?癫痫发作和心律失常可在任何体位时发生,但血管迷走神经反射性晕厥(vasovagal syncope)极少在卧位时发生,直立性低血压则从未有之。因此屡发晕厥的病人即使只有 1 次是在卧位发生的,实际上亦可除外迷走性和直立性低血压所致。

意识丧失前,有何前驱症状?注意了解脑灌注不足症状,如头晕、头昏(但眩晕罕见)、两侧耳鸣、恶心、广泛性软弱等,终因视网膜灌注不足而致眼前发黑。根据这些前驱症状,就可确定晕厥发作的病理生理基础是脑灌注不足,而发生灌注不足的原因则可源于心脏、体位(立位)或反射。意识丧失发生太快,前驱症状未及出现,即可因癫痫发作和某种心律失常而意识丧失,如心搏暂停立位时可在 4~8 秒内、卧位时 12~15 秒内意识丧失。前驱期可因快速型心律失常(第 59 章,第 60 章)而感心悸,但亦可诱发血管迷走性反应。

症状即将发生前病人有何活动?像极度用心(心脏性)、情感或疼痛刺激(血管迷走性)、体位迅速改变(直立性)、用力排尿(情境性)等情况,都有助于病因的确定。

晕厥发作时

请知情者叙述意识丧失期间发生的情况。虽然身体僵硬、肢体抽动是全身性癫痫发作伴随意识丧失时人们熟知的运动现象,脑灌注不足时的运动情况亦可与此极为相似。特别是心律失常业已结束,或反射性晕厥已跌倒在地,而脑血流仍未迅速恢复时,更易发生。这样的肌肉抽动常为多灶性,可以同步亦可为非同步性。但与癫痫发作时不同,后者的紧张-阵挛性活动至少持续 1~2 分钟(第 434 章),晕厥时的肌肉抽动很少延续 30 秒钟以上。但如心律失常持续存在,或仍保持立位(如在公用电话亭或坐式马桶上晕倒),则可发生肌紧张性僵硬(角弓反张,opisthotonos)再继以肢体抽动。个别病人亦可出现紧张-阵挛性发作而被误诊为癫痫。发作期间尿失禁,常被用作癫痫的佐证或反证,但膀胱充满时晕倒亦可致尿失禁,而膀胱空虚时癫痫发作亦可无尿失禁。如舌被咬伤,有利于癫痫发作的诊断。

晕厥发作后

晕厥后经过多长时间恢复意识和定向力的?这

方面的情况在晕厥类发作的病因鉴别上,最为实用。迷走性或反射性晕厥后定向力和意识是同时恢复的。心源性晕厥后定向力的恢复,与意识丧失的时间长短相关,但一般都是很快的(0~10秒);恶性心律失常所致意识丧失2分钟时,意识模糊恢复时间不到30秒。但癫痫发作后的意识模糊时间(常伴有激越),在神志恢复后还会持续2~20分钟。

病因学

神经心源性晕厥

神经心源性晕厥(neurocardiogenic syncope)(表435-1)是在未发现心脏病因的情况下发生的短暂脑灌注不足。外周血管舒张和低血压的发生机制可能是迷走张力性、情境性或原因不明。常见情况是心肺压力感受器(baroreceptors)和机械刺激感受器(mechanoreceptors)激活致使末梢血流汇集失当或心动过缓,有时二者兼有。无论确切病因如何,前驱症候(即头昏、耳鸣和眼前发黑)及恢复情况(意识和定向同时恢复)都很相似。

血管迷走性晕厥

迷走性发作即单纯性晕倒,是晕厥最常见病因。任何年龄皆可发生,男女发生率相等,在某些家族中可能更为多见。诱发因素如疼痛(特别是医疗器械操作)、外伤、疲劳、失血、长期站立不动等。迷走性血压下降和心动过缓,共同导致脑灌血不足,引起头昏、恶心、耳鸣、出汗、流涎、苍白、两眼发黑等前驱症状,亦可以心动过速为起始征象。发作于站立或坐位开始,但医疗器械操作(如静脉切开或安置宫内器材)时亦可在卧位发生。患者意识及体姿张力俱失,晕倒时肢体弛缓或僵硬,两眼开启,常向上凝视。皮肤苍白,出汗,瞳孔扩大。可能出现紧张性体姿,或有少许对称或非对称性肌阵挛性抽动,特别是病人以半立位晕厥时。这些抽动不是癫痫性的,同时记录的脑电图(EEG)为广泛性慢波。患者平卧后,意识很快恢复。无发作后意识模糊。神经质、头昏、恶心和便意窘急仍可存在,起立时晕厥还可再发。

情境性晕厥

排尿、大便、吞咽或舌咽神经痛发作时,可由迷走反射诱导神经心源性晕厥。立位排尿前、排尿时和排尿后,皆可发生晕厥。此事最常见于睡后起床小便时。大便亦可出现类似症候,但要少见得多。脑干反射性激起迷走神经介导的缓慢型心律失常导致晕厥,可见于吞咽时,有时扁桃体弓处伴有剧痛,并向耳放散(舌咽神经痛)。卡马西平(carbamazepine)400~1000 mg/d口服,能防止这种疼痛症状(第434章)。顽固性病例可加用苯妥英钠(phenytoin;Dilantin)300 mg/d。

咳嗽可发生非迷走介导性情境性晕厥(咳嗽晕厥)。有此素质的病人,因咳嗽增加胸腔静脉压,传递至颅内静脉,由此所致颅内压暂时性增高,足以使血流受阻。任何体位皆可发作,亦无前驱症状,惟意识障碍持续不过数秒。

表435-1

晕厥病因及其在不同病例系列中患病率

神经心源性病因
- 血管迷走性(病人中8%~41%)
- 情境性(病人中1%~8%)
  - 排尿性
  - 大便性
  - 咳嗽性
- 颈动脉窦晕厥(病人中0.4%)
- 神经痛
- 精神障碍
- 药物,运动

直立性低血压(病人中4%~10%)

心排出量减低
- 流出受阻(病人中1%~8%)
  - 左室血流出(入)受阻:主动脉瓣狭窄,肥厚梗阻型心肌病,二尖瓣狭窄,黏液瘤
  - 右室血流出(入)受阻:肺动脉瓣狭窄,肺栓塞,肺动脉高压,黏液瘤
- 其他心脏病
  - 泵衰竭,心肌梗死,冠心病,冠状动脉痉挛,心包压塞,主动脉夹层形成
- 心律失常(病人中4%~38%)
  - 缓慢型心律失常:窦房结病,Ⅱ、Ⅲ度房室阻滞,起搏点功能失常,药物性心动过缓
  - 快速型心律失常:室性心动过速,扭转型心动过速(尖端扭转)(torsades de pointes)(如先天性长QT综合征或获得性QT延长时伴发者),室上性心动过速

神经精神病(病人中3%~32%)
- 偏头痛
- 短暂缺血性发作(TIAs)

病因不明(病人中13%~41%)

仿Kapoor W. Approach to the patient with syncope. In Braunwald E, Goldman L(eds). Primary Cardiology. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunder, 2003.

颈动脉窦晕厥

颈动脉窦晕厥(carotid sinus syncope)是颈动脉窦迷走刺激引起的血压下降或心动过缓所致。此症不常见,男子为主,且多见于60岁以上老人。普萘洛尔(propranolol)、洋地黄及甲基多巴皆可诱发颈动脉窦晕厥。诊断可做颈动脉窦按摩,门诊亦可做此检查,但只限无颈动脉血流杂音,无室性心动过速史、近期卒中及心肌梗死等情况。如能由此诱导心搏暂停≥3秒、血压下降或二者兼备,即为阳性。但假阳性亦常见,特别是对侧颈动脉已闭塞时,因为同侧按摩使该侧颈动脉暂时阻断,将使两侧颈动脉血流皆被中断。有症状的心动过缓可装起搏器。

精神性晕厥

神经精神性晕厥为排除诊断,但由年轻、频发、多样症状(头昏、眩晕、麻木等)以及张口过度呼吸2~3分钟症状即可再现等,亦可提示诊断。晕厥和癫痫发作时眼是睁开的,并常为凝视偏斜,精神性晕厥则常以闭眼开始。

直立性低血压

体位性低血压能引起晕厥,并可为复发性。病史证明患者是在直立位发作的,有脑灌注不足的前驱症状,症状可因躺卧而缓解。如发现卧位和立位时收缩压相差30 mmHg以上,舒张压相差10 mmHg以上,亦可支持诊断。现已发现很多病因,如药物、多神经病、神经变性病(第443章,第460章,第461章)。

脑血管性晕厥

意识丧失可以是基底动脉暂时性缺血性发作的内容之一(第440章),但单以意识丧失为其始发病征者几乎从未有之。晕厥前常有其他脑干症状,或与晕厥偕发:最常见的是眩晕(vertigo),另如复视或视野改变、半侧面部或口周麻木、构音困难(dysarthria)及共济失调等亦常见。可能须经30~60分钟,才能恢复意识。

锁骨下动脉狭窄可使血流自椎动脉逆行进入一侧手臂,而使脑干灌注不足(锁骨下窃血综合征,subclavian steal syndrome)。上肢血压不等几乎皆有之,平均相差45 mmHg。脑干症状与基底动脉短暂缺血性发作相似,包括意识丧失,但此后继以卒中者则极罕见。基底动脉性偏头痛病例(第428章)中,约10%亦可发生晕厥。可有体位(立位)性征象或伴有其他基底动脉症状。

心源性晕厥

运动期间发生的晕厥或发作时伴有心悸,提示心源性晕厥(cardiogenic syncope)。有些QT间期延长综合征病例有家族史。器质性心脏病时,是由于血流进入或流出受阻(前者如黏液瘤、缩窄性心包炎,后者如主或肺动脉瓣狭窄、肥大性心肌病)以及徐缓型或快速型心律失常引起心源性晕厥的(第59章,第60章)。先兆症状如脑灌血不足(头晕、耳鸣、两眼发黑),但缓慢型心律失常时,这些症状都可没有,因为心排出量迅速减低,脑血流量急剧下降,致使意识突发丧失。检查心律失常,应由长条心电图连续节律(rhythm strip)开始(检出率5%),再继以24小时Holter监测(约20%在监测期间发生症状)。复发性病例可做长期动态环路心电图监护,记录发作时心律,以证实或排除心律失常所致晕厥。另约25%~50%病例可望由此检查得以确诊。晕厥病人如已确诊器质性心脏病或由心电图发现传导阻滞的病人,特别是可因晕厥而致外伤的老人,可作电生理检查(第58章)诱导心律失常,收效约50%。

老人晕厥

老人晕厥常是多因素造成的,包括体位、反射、心脏、脑血管和神经因素等(第23章)。饭后15~75分钟和体位迅速改变时,最易发生立位晕厥,即使没有神经及胃肠病存在。无晕厥症老人,饭后收缩压下降约14 mmHg,而有晕厥史老人则为24 mmHg。有降压副作用的药物,对老人常能诱导低血压(即使是用常规量),这类药物不仅限于降压药,还包括镇静剂、抗抑郁剂、抗心绞痛及抗Parkison病药物;最突出的如氟西汀(fluoxetine)、氟哌啶醇(haloperidol)和左旋多巴。顽固性发作反应缺失持续4小时之久,偶亦见于老人,特别是在住院期间。检查亦无所获。可能为睡眠周期障碍所致。

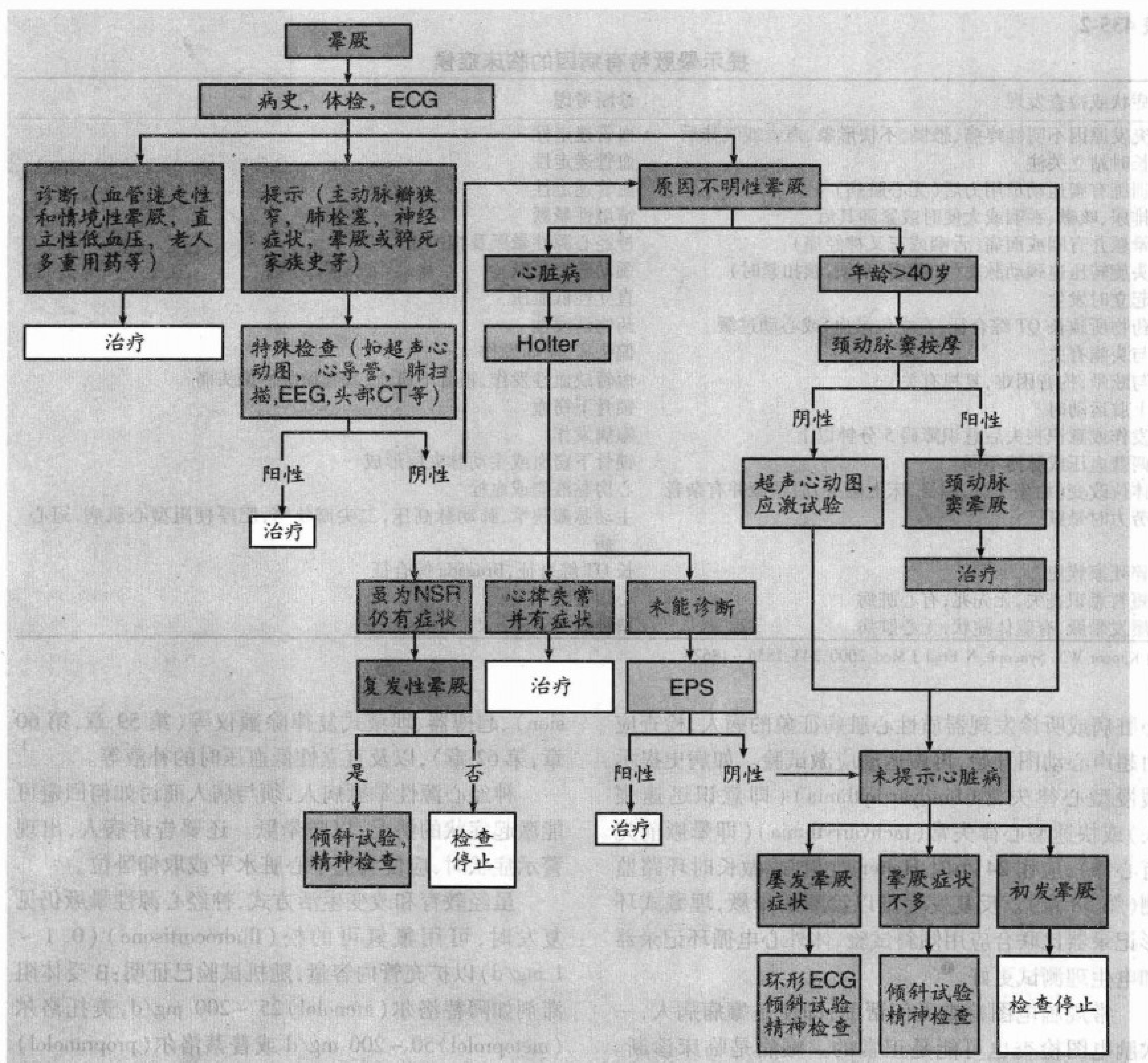


图 435-1 晕厥病人的诊断途径。CT = 计算机体层摄影；ECG = 心电图；EEG = 脑电图；EPS = 电生理检查；NSR = 正常窦性心律。（仿 Linzer M, Yang EH, Ester NA et al. Diagnosing syncope. Part 1. Value of history, physical examination, and electrocardiography. The Clinical Efficacy Assessment Project of the American Coolege of Physicians. Ann Intern Med, 1997, 126:989－996；并由 Linzer M, Yang EH, Ester NA et al. Diagnosing syncope. Part 2. Unexplained syncope. The Clinical Efficacy Assessment Project of the American Coolege of Physicians. Ann Intern Med, 1997, 127:76－86. 由 Braunwald E, Goldman L〈eds〉. Primary Cardiology. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 2003.）

诊断

进一步诊断检查应由病史和体检提示(表 435-2,图 435-1)。如无器质性心脏病及脑血管病证据,以头高位倾斜床测试时可能使症状再现(第 58 章),即倾斜 70 度持续最长至 45 分钟。加用异丙肾上腺素(isoproterenol)输注,模拟儿茶酚胺(catecholamine)释放,可使试验的敏感性增加。以此法诊断的病人,1/3 病例有血管舒张反应(vasodepressor),2/3 病例有心脏抑制反应。

有运动诱发晕厥史、由病史或心电图发现缺血性

表 435-2

提示晕厥特有病因的临床症候

症状或检查发现	诊断考虑
突发原因不明性疼痛、恐惧、不快形象、声音或气味后	血管迷走性
长时站立关注	血管迷走性
训练有素运动员用力后(无心脏病)	血管迷走性
排尿、咳嗽、吞咽或大便时或紧随其后	情境性晕厥
晕厥并有咽或面痛(舌咽或三叉神经痛)	神经心源性晕厥及神经痛
头旋转压迫颈动脉窦(如肿瘤,刮须,领扣紧时)	颈动脉窦晕厥
起立时发生	直立性低血压
药物所致长 QT 综合征,直立位淤血,或心动过缓	药物诱发性
与头痛有关	偏头痛,癫痫发作
与眩晕,构音困难,复视有关	短暂缺血性发作,锁骨下窃血,基底动脉性偏头痛
上肢运动时	锁骨下窃血
发作或意识丧失后意识障碍 5 分钟以上	癫痫发作
两臂血压或脉搏不同	锁骨下窃血或主动脉夹层形成
体位改变(由坐至卧,屈身,床上翻身)时晕厥并有杂音	心房黏液瘤或血栓
劳力时晕厥	主动脉瓣狭窄,肺动脉高压,二尖瓣狭窄,肥厚梗阻型心肌病,冠心病
猝死家族史	长 QT 综合征,Brugada 综合征
短暂意识丧失,无先兆,有心脏病	心律失常
屡发晕厥,有躯体症状,无心脏病	精神病

由 Kapoor WN. Syncope. N Engl J Med,2000,343:1856－1862.

心脏病或听诊发现器质性心脏病征象的病人,检查应由超声心动图开始,再做运动应激试验。如病史提示缓慢型心律失常(bradyarrhythmia)(即意识迅速丧失)或快速型心律失常(tachyarrythmia)(即晕厥前先有心悸),应作 24 小时 Holter 监测,或做长时环路监测(第 58 章)。反复发生难以诊断的晕厥,埋藏式环形记录器比联合应用倾斜试验、体外心电循环记录器和电生理测试更好。●

常规脑电图检查无何帮助;即使是癫痫病人,一次脑电图检查也可能是正常的。癫痫是临床诊断。发作后长时意识障碍,提示意义尤大。组织结构性脑病很少发作性意识丧失,因此无需常规安排脑影像检查。颈动脉多普勒(第 440 章)可能发现不同程度的狭窄,特别是老人。但要两半球功能失常才能发生意识丧失,单是颈动脉狭窄不致引起晕厥。只有除意识丧失外,还有脑干缺血症状,才须做经颅多普勒检查。但假阳性常见。

治疗

治疗应视晕厥病因而定,如主动脉瓣狭窄时的瓣膜更换(第 72 章),肥厚梗阻型心肌病的药物治疗(第 73 章),心律失常时的药物、心律转复(cardioversion)、起搏器、埋藏式复律除颤仪等(第 59 章,第 60 章,第 62 章),以及直立性低血压时的补液等。

神经心源性晕厥病人,须与病人商讨如何回避可能激起症状的情况,以防晕厥。还要告诉病人,出现警示症状时,应使头低于心脏水平或取仰卧位。

虽经教育和改变生活方式,神经心源性晕厥仍见复发时,可用氟氢可的松(fludrocortisone)(0.1～1 mg/d)以扩充管内容量,随机试验已证明:β 受体阻滞剂如阿替洛尔(atenolol)25～200 mg/d,美托洛尔(metoprolol)50～200 mg/d 或普萘洛尔(propranolol)40～160 mg/d,除症状严重者外,疗效一般都比安慰剂好。●选择性 5-羟色胺重摄抑制剂帕罗西汀(paroxetine)10～40 mg/d,可用于顽固性神经心源性晕厥。●但双盲随机试验证明起搏疗法不能使严重血管迷走性晕厥的发生减少。●

预后

发生晕厥即提示今后很可能还会复发。心源性晕厥病人的死亡率,高于非心源性和无确切病因性晕厥病人。但晕厥本身并不会使死亡风险增加。死亡是与内在心脏病有关,无论有没有晕厥症状都是如此。

A级论证文献

❶Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Skanes AC. Randomized assessment of syncope trial. Conventional diagnostic testing versus a prolonged monitoring strategy. Circulation, 2001, 104: 46 – 54.
晕厥试验的随机评估,讨论常规诊断试验还是须做长时监测。

❷Ventura R, Maas R, Zeidler D, et al. A randomized and controlled pilot trial of beta-blockers for the treatment of recurrent sycope in patients with a postive or negative response to head-up tilt test. Pacing Clin Electrophysiol, 2002, 25: 816 – 821.
头高倾斜试验阳性或阴性反应的复发性晕厥病人,β受体阻滞剂治疗的随机对照试验。

❸Di Girolamo E, Di Iorio C, Sabatini P, et al. Effects of paroxetine hydrochloride, a selective serotonin reuptake inhibitor, on refractory vasovagal syncope: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Am Coll Cardiol, 1999, 33: 1227 – 1230.
选择性5-羟色胺再摄取抑制剂盐酸帕罗西汀治疗顽固性血管迷走性晕厥的随机双盲安慰剂对照试验。

❹Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE, et al. Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS Ⅱ): A randomized trial. JAMA, 2003, 289: 2224 – 2229.
起搏器预防严重复发性血管迷走性晕厥的研究报告。

推荐阅读

Kapoor W. Approach to the patient with syncope. In Braunwald E, Goldman L(eds). Primary Cardiology. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 2003.
晕厥病人诊疗途径的综述。

Sarasin FP, Louis-Simonet M, Carballo D, et al. Prospective evalustion of patients with syncope: A population-based study. Am J Med, 2001, 111: 177 – 184.
不同病因性晕厥发生率(群体调查资料)和常用试验的检测意义。

Sheldon R, Rose S, Ritchie D, et al. Historical criteria that distinguish syncope from seizures. J Am Coll Cardiol, 2002, 40: 142 – 148.
从病史看晕厥与癫痫发作的区别。

Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, et al. Incidence and prognosis of syncope. N Engl J Med, 2002, 347: 878 – 885.
晕厥发生率和预后的研究。心源性晕厥病人任何病因性死亡的风险都增高。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,袁梅琴 校)

第 436 章
昏迷和觉醒障碍

Roger P. Simon

昏迷(coma)是一种不能被唤醒的睡眠样状态。说它是睡眠样,因为患者双眼闭合,即使在强烈刺激下仍闭合如故。有一种反应低微状态,患者两眼开启,处于激越性意识模糊状态或谵妄(delirium),尚未陷于昏迷,但可能是同一病变的早期阶段,应以同样方式进行检查。

意识(知觉)(consciousness)需有功能完好的脑干网状激活系统(reticular activationg system)及其皮质投射的支持。网状系统(reticular formation)始于中桥脑,上行经中脑背侧在丘脑中形成突触,即丘脑皮质连合。根据以上解剖学方面的基础知识,可为追索昏迷的结构性病因提出一些须予检查的区域。脑干或两半球功能失常必须符合这些解剖要求,否则就不是导致意识丧失的病因。除结构性病变外,脑膜炎症、代谢性脑病及癫痫发作也符合以上解剖要求,也是昏迷病人鉴别诊断中应予考虑的。

病理生理

脑膜刺激

感染或蛛网膜下腔出血所致脑膜刺激(meningeal irritation),是昏迷检查时首先必须重点考虑的,因为它是可治病变(特别是化脓性脑膜炎),而计算体层扫描(CT)则未必能做出诊断(表 436-1)。蛛网膜下腔中炎症性病变何以能引起意识丧失,此中机制仍未尽悉。可能为体液因子如白介素-1(interleukin 1)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor)和花生四烯酸(arachidonic acid)代谢物(增高血脑屏障通透性)的释出,以及血管性脑水肿,脑血流改变,可能还有神经毒性兴奋性氨基酸神经递质增多等的综合作用。以后则可因血管炎和脑膜静脉血栓形成,引起脑皮质和白质坏死。

半球质块性病变

半球质块性病变引起昏迷,是由于病变扩大,越过中线,累及大脑两半球,或侵害脑干而使网状系统嘴端受压。这就是**侧脑疝**(lateral herniation)(脑向外侧移动)和**小脑幕疝**(transtentorial herniation)(半球内容经小脑幕垂直移动,半球区间与脑干及颅后窝以小脑幕而分隔开)。单由脑的横向和纵向移动,也能引起昏迷,但多数病例都是以上因素综合造成的。病室所见半球质块性病变扩大的临床病征,则是从嘴端到尾端逐渐发展来的(图 436-1)。引起昏迷的半球病变,不难由 CT 扫描发现。

脑干质块性病变

脑干质块性病变直接压迫网状系统,即可引起昏迷。由于眼外侧运动通路(桥脑凝视中枢、内侧纵束和动眼〈第 3〉神经核)通过网状激活系统,故反射性眼动障碍常为诊断重要线索。昏迷病人如无反射性外侧眼动障碍,颅后窝当无压迫脑干结构的质块性病变存在。此区有些病变是不能由 CT 扫描发现的。因此这方面的检查是迅速诊断的关键。颅后窝病变影响皮质功能,是由于向上经小脑幕突出成疝,或阻塞脑脊液经侧脑室的流动,从而陷于非交通性脑积水的危险状况。

代谢性改变

代谢性改变的症候,是由**外源性毒素**(药物)或**内源性毒素**(脏器系统衰竭)引起的,由此引起神经系统弥漫性功能失常,而无局限性病征如轻度偏瘫、

表 436-1

CT 扫描结果正常时的昏迷诊断线索

脑膜因素
- 蛛网膜下腔出血(罕见)
- 细菌性脑膜炎
- 脑炎
- 硬脑膜下积脓

外源性毒素
- 镇静剂或巴比妥盐
- 麻醉剂或 γ-羟丁酸*
- 乙醇
- 兴奋剂
  - 苯环利定 †
  - 可卡因或苯丙胺 ‡
- 亲精神性药物
  - 环类抗抑郁剂
  - 吩噻嗪类
  - 锂剂
- 抗惊厥剂
- 阿片类
- 可乐定 §
- 青霉素类
- 水杨酸盐类
- 抗胆碱能药
- 一氧化碳/氰化物/正铁血红蛋白血症

内源性毒素/缺乏/紊乱
- 缺氧/缺血
- 低血糖
- 血钙增高
- 渗透性
  - 血糖增高
  - 血钠减低
  - 血钠增高
- 脏器系统衰竭
  - 肝性脑病
  - 尿毒性脑病
  - 肺功能障碍(CO_2 麻痹)

癫痫发作
- 发作后状态延长
- 锋波木僵

体温过高/过低

以代谢性昏迷出现的多灶性病变
- 弥散性血管内凝血(DIC)
- 脓毒症
- 胰腺炎
- 血管炎
- 血栓形成性血小板减少性紫癜(TTP)
- 脂栓
- 高血压脑病
- 弥漫性微转移

脑干缺血

基底动脉卒中

脑干或小脑出血

(精神-躯体性)转换或诈病

* 全麻情况与 γ-氨基丁酸相似;娱乐和健身性药物的特征是发生快,恢复快,常伴有肌阵挛性抽动和精神错乱;深度昏迷(2~3 小时,GCS=3)生命体征仍保持。

† 昏迷并有胆碱能性症候:流泪,流涎,支气管黏液溢,体温过高等。

‡ 癫痫发作或持续状态后的昏迷,即发作后状态延长。

§ 通过阿片受体系统作用的降压药,用于治疗麻醉剂戒断时,常致过量。

一侧瞳孔扩大等出现。诊断"代谢性脑病"说明医生通过体检或神经系统影像检查,未发现可以说明昏迷的局灶性解剖特征,但并不表明已能确定特异性代谢病因(如血钠增高等)。这样的全球性功能障碍,尤其是内源性毒素的典型表现。药物偏好于侵害脑干的网状系统,检查时可见反射性眼动麻痹。

癫痫发作

广泛性癫痫发作(第 434 章)时遍及网状系统和皮质的异常放电现象,符合昏迷的解剖条件。癫痫持续状态后期,尽管癫痫电活动仍遍及全脑,运动则可能甚隐匿。一旦发作停止,异常电活动即继以电抑制状态,可能延续甚久。这种所谓发作后状态(postictal state),引起昏迷,如始发癫痫未被发现,亦可成为原因不明性昏迷的由来。

诊断

如能获得病史,则对诊断可能极有助益。如先有头痛,则有利于脑膜炎、脑炎、脑或蛛网膜下腔出血的诊断。前驱性精神错乱或谵妄,提示弥漫性病变如脑膜炎和内/外源性毒素影响。突发性卒中样昏迷尤可提示脑干缺血或出血性卒中以及蛛网膜下腔出血或脑室破裂所致脑出血。昏迷前先有轻度偏瘫或失语症状,见于半球质块性损害。

体检至为重要,应从速进行,以利诊断。注意以下三点:有无脑膜炎?有无反映质块性损害的体征?是否为内或外源性代谢性病因所致弥漫性症候?

鉴定脑膜炎

虽然不一定都有脑膜炎存在,而且脑膜炎引起昏迷的可能性也不尽同(急性化脓性脑膜炎〈第 312 章〉和蛛网膜下腔出血〈第 441 章〉时昏迷极为常见,病程徐缓的真菌性脑膜炎发生较少),但体检时如发现脑膜刺激征,对诊断帮助极大。遗漏这些病征,将在其他检查项目上消耗时间(如 CT 扫描),也使缩小治疗窗口的良机坐失。一切昏迷病人皆应做被动屈颈检查,除非此举可能发生头部外伤。被动屈颈使颏达距胸数指宽处,有脑膜刺激征者将反射性屈其一膝或二膝。这就是 Brudzinski 反射,常不对称,也不剧烈,但屈颈时如有屈膝征象出现,脑脊液检查即不可少。

腰穿前是否要先做 CT?如无偏瘫体征(如一侧轻瘫),提示尚有质块性损害存在,应即进行腰穿。虽然细菌性脑膜炎患儿,腰穿后偶有发生脑疝的报道,但昏迷的诊断和治疗尤为当务之急。CT 扫描所需时间,可因治疗延误而致死亡。

另一诊疗方法是在血培养后立即开始抗生素治疗,再继以腰穿;CSF 细胞计数、葡萄糖定量和蛋白含量皆无改变,此时虽已做过短时抗生素治疗,革兰染色和培养仍常能获得阳性结果。

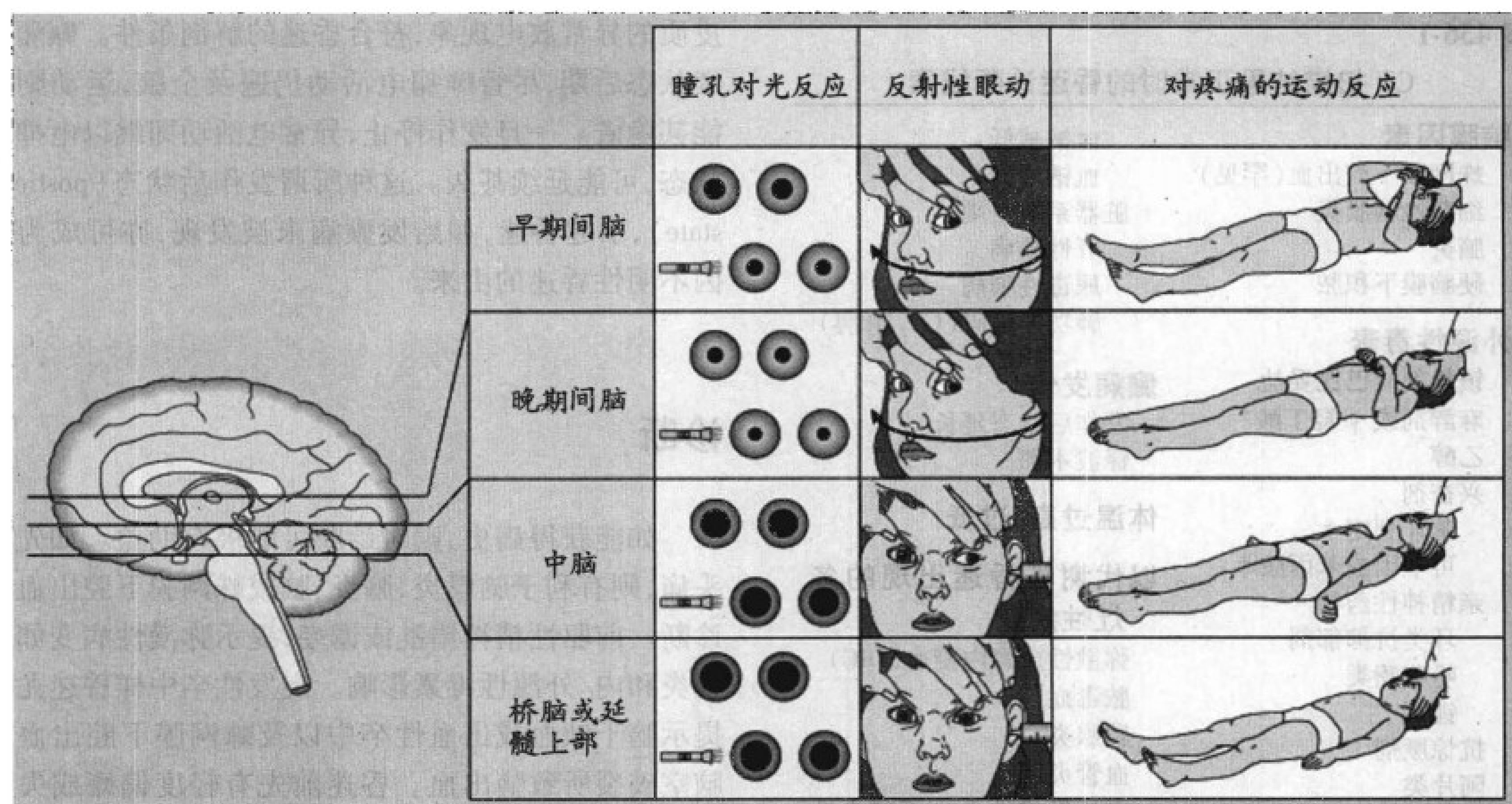


图 436-1 半球质块性损害所致昏迷的神经病征,随着脑功能障碍自嘴端向尾端的推进而演化的情形。早期和晚期间脑水平是紧依丘脑上方(早期)和下方(晚期)的功能失常水平。(由 Aminoff MJ, Greenberg DA, Simon RP. Clinical Neurology. Appleton and Lange, 1996.)

区分昏迷的结构性和代谢性病因

神经系统检查可以区分昏迷的结构性和代谢性病因。由于两种病因所需检查和治疗方式很不相同,而病情发展又常迅速而呈进行性,决定从内科还是外科方面进行检查可能起到起死回生的作用。为此在神经系统检查中,要注意以下三方面的情况:对疼痛刺激的运动反应,瞳孔功能,反射性眼动。

运动系统功能情况,是质块性损害最明确的反映。引发运动反应,须给予能使病人作出反应的疼痛刺激。上肢应置于半屈位,在头部或躯体施加疼痛刺激。最实用的如强烈压迫眶上嵴、钳夹前胸或臂内侧皮肤等;压迫甲床会影响对上肢运动的评估。

半球质块性损害扩大所致神经症候的演化情形,见图 436-1。半球质块早期(早期间脑性,即影响丘脑以上脑组织)会使一侧上肢产生趋向疼痛刺激的适度运动。对侧上肢则呈轻度偏瘫样。昏迷病人出现这种偏侧运动,即可初步做出半球质块性损害的工作诊断。当质块扩展波及丘脑时(晚期间脑性),对疼痛的反应则是反射性屈臂,同时下肢伸直、内转(去皮质体位),至此水平非对称性常已消失。进一步发展至桥脑水平时,最常见的情况是对疼痛刺激已无反应,但下肢屈曲的脊髓运动仍可发生。图 436-1 所示典型体位特别是非对称性特征,高度提示质块性损害所致昏迷。但是这些运动反应(特别是在昏迷早期)往往是上肢不完整的非对称性异常屈伸,而不是像图中显示的那种完全性去皮质和去大脑体姿。疼痛刺激下,上肢轻度非对称性屈/伸反应,与完整的体姿反应同样具有诊断意义。

代谢性损害不会像半球质块那样出现逐步升级的进行性脑功能缺失症候,也很少出现作为质块性损害时典型表现的非对称性运动反应。反射性体姿可能出现,但无半球质块性去皮质期的非对称性,也不会有去皮质期的瞳孔反应消失。

瞳孔反应

瞳孔功能正常反映中脑结构完好。如瞳孔对光收缩,中脑即完好无损;反之则中脑当已受累。质块性损害时,由于半球质块致使瞳孔反应消失是不对称的,质块同侧反应消失在先,对侧反应消失在后。如脑干中上行性交感通路未受累,中脑瞳孔可能大而无反应,但通常是处于中间位(5 mm),反映副交感(第Ⅲ脑神经)和交感(脑干)皆已受累。

代谢性昏迷时检查的一项重要特征是:瞳孔反射

存在。无论是对疼痛尚能作出适度运动反应的早期昏迷,还是已无运动反射的昏迷晚期,瞳孔反射皆可存在。只有当昏迷深至须对呼吸和血压进行支持时,瞳孔反射才会消失。

反射性眼动

如能诱导外侧眼动,反映脑桥完好(前庭核、脑桥凝视中枢和促使眼球向外侧活动的第6脑神经)。内纵束经脑桥背部而与第3脑神经(促使眼球内向活动)相连。此系统首先可在中脑水平受累,使质块同侧眼球不能移向内侧,而当脑桥功能失常时,受累即甚明显,不能诱导眼动。这些眼动("反射性眼动",图436-1)是由被动旋转头部刺激半规管前庭系统引起的("玩偶眼动"),或对鼓膜灌注冰水抑制一条半规管功能(冷热试验)而促成。

代谢性昏迷时,反射性眼动可能丧失,也可能存在。如瞳孔仍有反应,诱导眼动缺失而伴有玩偶眼动出现,实际上即可诊断药物中毒。冷热试验(caloric testing)对药物所致昏迷无何意义,因为它可能出现以下种种情况:下视迟延,同侧内收而对侧不全外展,同侧外展对侧内收,亦无反应。非药物性代谢性昏迷如脏器系统衰竭、电解质或渗透压紊乱时,反射性眼动仍存在。

脑干质块性损害有其特殊性。这些损害以血管性最常见。主要累及反射性外侧眼动,因其传导通路经过脑桥和中脑,去皮质和去大脑反射性体姿(脑干损伤的典型表现)常见。损害只限于中脑(如基底动脉顶部栓塞)时,瞳孔反射迟缓或缺失,有时伴有内向眼动(第Ⅲ脑神经)障碍。损害只限脑桥(如脑桥内高血压性出血)时,瞳孔仍有反应但小如针尖(脑桥瞳孔),提示交感神经下行纤维通过脑干时的局灶性受累,但第Ⅲ脑神经中的交感纤维仍存在。还可能见到眼球浮动(ocular bobbing),即眼球的自发性、对称或不对称性和节律性垂直运动。

多灶性病变亦可以代谢性昏迷出现。很多多灶性血管病是以弥漫性脑功能失常出现的,表现为代谢性脑病。部分由于多灶性动脉痉挛引起的高血压性脑病,它导致亚急性脑病并有惊厥发作,成人患者以血压增高(>250/150 mmHg)为特征,MRI扫描显示后白质水肿突出。其他亚急性发展而无神经影像信号改变的弥漫性血管综合征还有弥散性血管内凝血(DIC)(第179章)、心内膜炎(第310章)、脓毒症脑病、血栓形成性血小板减少性紫癜(第177章)、脂栓综合征(第94章)、弥漫性小血管炎、胰性脑病、静脉血栓形成(特别是发生在上矢状窦时)。

癫痫发作的考虑

根据病史和观察所见:经数分钟返回到激越性意识模糊状态继而意识恢复,诊断癫痫发作当无困难(第434章)。但如发作时未被发现,而发作后意识改变又持续甚久,则在诊断上可能造成困惑。对脑构成急性或慢性影响的癫痫发作后,即可出现这样的发作后状态延长。除脑炎外,急性脑障碍还可见于多灶性血管病如高血压性脑病、急性代谢性脑功能障碍(如高或低钠血症、高或低糖血症)、药物中毒并有惊厥发作等。检查发作后状态病人,可见瞳孔仍有反应,眼动亦能导出(如未以抗惊厥剂治疗过度),还能发现足趾上移;如癫痫发作起于皮质运动灶区,则轻度偏瘫可能延长("Todd轻瘫")。非惊厥性发作特别是锋波木僵(spike-wave stupor),可能见于无癫痫史的病人。诊断可由脑电图(EEG)而定。

意识水平减低病人的**紧急处理**包括确保气道通畅和对呼吸与循环的支持。取血测定血清葡萄糖和电解质、肝肾功能、凝血酶原和部分凝血激酶时间、全血细胞计数、药物筛检等。静脉注射葡萄糖25 g(一般为50%葡萄糖50 mL),治疗可能存在的低血糖性

表436-2

心搏停止后从昏迷恢复独立功能的概率(%)

体征	心搏停止后天数			
	0	1	3	7
Levey等统计(210例)				
无语言反应	13	8	5	6
不睁眼	11	6	4	0
瞳孔无反应	0	0	0	0
无自发眼动	6	5	2	0
无冷热反应	5	6	6	0
伸肌体姿	18	0	0	0
屈肌体姿	14	3	0	0
无运动反应	4	3	0	0
Edgren等统计(131例)				
疼痛刺激不睁眼	31	8	0	0
无或反射性运动反应	25	9	0	0
瞳孔无反应	17	7	0	0

资料见 Levey DE et al. Predicting the outcome from hypoxia coma. JAMA, 1985,523:1420 – 1426. Copyright © 1985, American Medical Association. 资料由 Edgren E et al. Assessment of neurological prognosis in comatose survivors of cardiac arrest. Lancet, 1994, 343:1055 – 1959. copyright © by the Lancet Ltd, 1994.

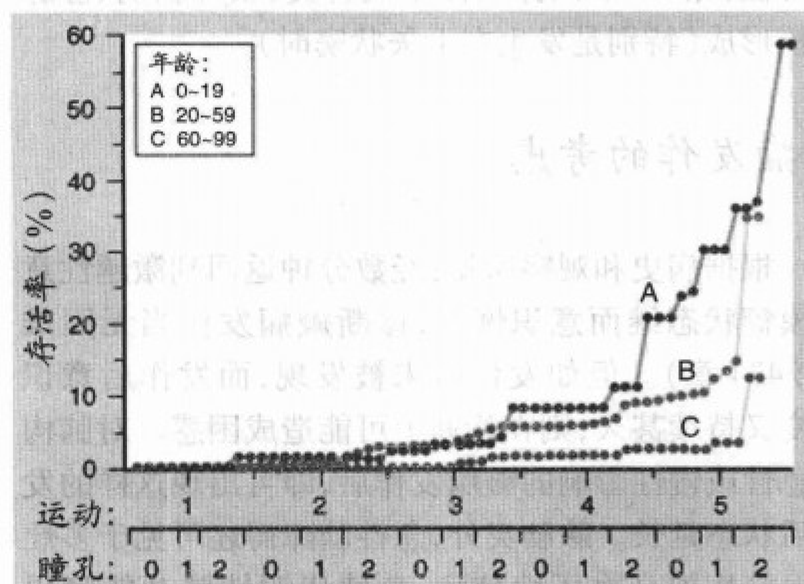


图436-2 外伤后昏迷由年龄和24小时临床检查结果反映的生存率。运动：无反应（1），反射性伸展（2），反射性屈曲（3），复合屈曲（4），局限性疼痛（5）。瞳孔：无反应（0），一侧反应（1），两侧反应（2）。（由 Manelak AN, Pitts LH, Damron S. Predicting survival from head injury 24 hours after injury: A practical method with therapeutic implications. J Trauma, 1996, 41:91 -99.）

昏迷。血糖水平与低血糖时昏迷、木僵和精神错乱的意识水平相关性很差，分别报道为2~28、8~59和9~60 mg/dL不等。硫胺缺乏病人，单用葡萄糖可能引发Wernicke脑病或使之更为加剧，应静注硫胺100 mg。如可能为阿片类过量，应以纳洛酮（naloxone）矫治（0.4~1.2 mg静注）。矫治苯二氮草类药物（benzodiazedines）所致昏迷及镇静作用，可用特异性拮抗剂氟马西尼（flumazenil）（0.2 mg静注，可重复一次，继以0.1 mg静注，至达总量1~3 mg）。但对病因不明性昏迷病人应用氟马西尼，如系多药过量（既有苯二氮草类又有三环类或可卡因），可能诱发惊厥。

昏迷样状态

昏迷样状态（coma-like states）包括锁定综合征、心因性反应缺失以及持续性植物状态和脑死亡（第437章）。

锁定综合征（locked-in syndrome）时，损害（一般为出血或梗死）阻断脑干是在网状系统下方（故意识仍存在）、延髓呼吸核上方（故不致死亡）。这样的病人是觉醒的，睁眼并有睡眠-觉醒周期，但意向性发声（volitional vocalization）及肢体运动所需经脑干的下行通路则已中断。患者仍有随意性眼动，特别是垂直方向的，能以睁眼、闭眼或眨眼次数来回答问题。脑电图一般正常，说明皮质功能是正常的。死亡率甚高（40%~70%），恢复后大多遗有重大神经缺失。但经过数周或3~4月，仍能恢复独立生活。侧向眼动早期恢复，被认为是预后良好指征。运动皮质电磁刺激产生运动诱发电位，也被认为是对预后有正面影响的另一特征。锁定状态存活时间可以长达18年。

心因性反应缺失（psychogenic unresponsiveness）是通过排除法诊断的。神经系统检查瞳孔有反应，但对疼痛无反射性体姿。玩偶眼动时的眼动是意向性重合（volitional override），不是昏迷时流畅而不受抑制的反射性侧向眼动。冰水灌注是使病人因不适而觉醒，或引起皮质性眼震，而非昏迷时的典型反应强烈偏斜。代谢性昏迷时的徐缓共轭式漫游性眼动（slow, conjugate, roving eye movements）是不能模拟的，故可排除心因性反应缺失。此外，昏迷病人被动拨开眼睑后，徐缓（常不对称）而不完全地闭合，也是不能伪装的。因此这些征象都能除外心因性昏迷。再者，意识存在的病人被动分开眼睑时，一般都会感受到一些随意性肌张力。心因性反应缺失时脑电图也是正常清醒波形，睁眼和闭眼时出现反应性后节律。

预后

心搏停止后的昏迷能否取得有意义的恢复，可由临床征象作出评估。缺血诱发的电描记性癫痫持续状态（electrographic status epilepticus）病人，以垂直方向为主的小幅度活跃眼动为死亡预兆。心动停止病人如未合并惊厥性发作，并在72小时内恢复瞳孔反应和意向性运动，则高度预示预后良好（表436-2）。但也有少数恢复甚迟的报道。

头部损伤的结局，评估较难，还要加上一项预后因素：年龄。20岁以下年轻人的幸存机会，约为60岁以上老人的3倍。伤后24小时检查，如对疼痛无运动反应，且瞳孔反应缺失，高度提示死亡，反之，如对疼痛刺激尚有定位反应，瞳孔反应亦存在，则高度提示预后良好，特别是对青年病人而言（图436-2）。但恢复迟延的意外情况也不少见。

推荐阅读

Bone I, Fuler GN. Neurology in practice: Sleep and coma. Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001, 71(Suppl 1): 1-27.

睡眠和昏迷的综述。

Plim F, Posner JB. The Diagnosis of Stupor and Coma. Contemporary Neurology Series, vol 19. 3rd ed. Philadelphia: FA Davis, 1980.

经典性专著:《当代神经病学卷19:木僵和昏迷的诊断》。

(**王贤才,郭聚甫** 译;曾汉英,万培之,袁梅琴 校)



第 437 章

持续性植物状态和脑死亡

Roger P. Simon

持续性植物状态

美国陷于**持续性植物状态**(persistent vegetative state;PVS)的成人有 10 000 ~25 000 人,儿童 4000 ~10 000 人。昏迷是觉醒和意识俱失的情况,植物状态则指病人已从昏迷觉醒但意识未再恢复。觉醒表现为睁眼和有睡眠 - 觉醒周期。

植物状态的神经解剖特征是:脑干网状激活系统(reticular activating system)在产生觉醒上是功能完好的,但与皮质联系则已中断,故无意识。具备植物状态所需这些解剖条件的最常见情况是弥漫性轴突病变、皮质片状坏死及丘脑坏死。很多累及脑组织的急性和慢性病变,都能留下这样的病理结局。引起植物状态的急性脑损伤,最先是引起昏迷,觉醒后即进入植物状况。常见病因如外伤及由此所致弥漫性轴突损伤,心动停止脑灌注不足所致缺氧缺血致使皮质中相对脆弱的神经元选择性死亡(片状坏死),两半球梗死,化脓性脑膜炎及脑炎后皮质损伤,神经系统毒素作用(特别是一氧化碳),长期低血糖等。脑灌注不足的后遗症可能更易发生在半球分水区和丘脑。

植物状态不一定都由昏迷开始,亦可作为成人或儿童的神经变性病末期表现而出现,或与无脑症(anencephaly)之类严重发育畸形偕发。临床上 PVS 病人的病征是在网状系统完好的情况下发生的:他们两眼开启,有睡眠-觉醒周期,但时间是不规则的。脑干反射仍完好,瞳孔反应和眼动皆能自动发生,有玩偶眼动现象。还可见到更复杂的脑干反射,如打哈欠、咀嚼、吞咽等,咽喉发音(guttural vocalization)偶亦可见。脑干唤醒和惊吓反射亦存在,故可因声响而睁眼,强光时则会眨眼。泪水亦可见到。自发性漫游性眼动(spontaneous roving eye movements)尤具特色,它是一种很慢的恒速眼动,不因急促掠视(saccadic jerks)而中断,也是不能刻意模仿的。这些眼球活动对家属可能是非常困惑的,因为病人似在打量室内,有时漫动的目光就指向观察者,使人感到病人正在“看他”,无论他在室内何处,眼光都在追随。持续恒速漫游性眼动而无快速定向急促掠视,可以区分意愿性反应和反射性眼动。眼动源出于脑干,还可由它们能因眼头(玩偶眼)反射立即再现而进一步得到证实。肢体亦可活动,但运动反应只限于很原始的目的,如手接触物件时的抓握动作。疼痛常引起去皮质或去大脑体姿,或为这些运动的部分表现。

脑影像检查可见病因性损害所遗征象,但不能以此诊断 PVS。磁共振(MR)光谱学检查可见神经元 *N*-乙酰天冬氨酸标志物减少。正电子发射体层摄影(PET)显示葡萄糖利用和脑血流减少,但是这些改变本身诊断意义不大。诱发电位反应亦无助益。

如病人在 1 个月后仍未发现对外界环境有何意识,即可诊断 PVS。内科脑损伤 3 个月后、创伤性脑损伤 12 月后的植物状态,即可视为持续性。什么时候“持续性”就等于“永久性”,不能把话说死;在植物状态早期预测哪些病人是持续性的,对外伤病人来说尤为不易。伤后 6 ~8 周 MRI 上发现胼胝体和背外侧脑干损害,提示植物状态可能持续 1 年。

少数病人后期会有所好转,但恢复正常功能者则从未有过。约 3% 病例 5 年后部分恢复到能做交谈和认识事物的水平,恢复到能独立从事日常生活水平的,为数更少。意识缺失是植物状态的特征,但病人也可能恢复到略高于此水平。而这样具有轻微反应性的病人,应如何护理,也是伦理学上的难题。

脑死亡

心肺功能不可逆转地终止,脑功能即不复有;反之亦然。因此可由脑死亡来确定机体的死亡。虽然

有些细节可由地方立法来决定,但有关脑死亡的规范诊断条件,(在美国)仍须依据总统专门委员会1981年报告确定的原则。按此规范,诊断脑死亡必须证实包括脑干在内的一切脑功能皆已停止,故如有惊厥发作是不符合脑死亡诊断的。半球功能消失须由回应性和感受性的消失(unresponsiveness and unreceptiveness)来认定,一般是在疼痛刺激的情况下检测的,对此病人不被惊醒、不呻吟、不见痛苦表情、肢体亦不回缩。单纯脊反射可能仍存在,如深腱反射、屈跖反射、跖退缩、强直性颈反射(tonic neck reflexes)等。去大脑或去皮质体姿也不符合脑死亡诊断。脑干功能丧失须分区检测。中脑功能丧失须由瞳孔光反射消失证实(最简便的方法是以眼底镜的强光聚焦于虹膜时由其放大透镜窥悉)。瞳孔反应消失可能处于中间位(如死亡时所见),或为散大(如多巴胺输注时常见的情况)。脑桥功能消失须由角膜刺激无反应和不能诱导眼动来证实:向鼓膜灌注冰水50 mL,不能诱导眼向灌注侧移动。眼前庭试验消失时,眼头反射("玩偶眼",doll's eye)亦不复有。延髓功能停止可由呼吸暂停试验(apnea test)证实,即在最大CO_2刺激下,亦无呼吸运动发生。试验时可切断呼吸机与气管内插管的联系,而由气管插管安置的套管通过扩散法供氧(6L/min)。在无通气的情况下,PCO_2将被动增高2~3 mmHg/min,PCO_2 60 mmHg就是证实呼吸停止所需最大强度的呼吸刺激,约需10分钟就可使PCO_2由正常基线达此水平。如脑有功能,$PCO_2 > 60$ mmHg将在60秒内充分刺激呼吸冲动。

证实不可逆转性(irreversibility)必须了解昏迷病因,并能对脑死亡的临床所见做出充分说明。在镇静剂作用、体温明显过低(<32.2℃)以及休克和神经肌肉阻滞的情况下,不能由临床表现确定不可逆性。

证实试验可能是很有用的。等电位脑电图常被引用,但镇静剂所致深度昏迷和20℃以下深低温,亦可使脑电图低平。另一方面,临床脑死亡病人可能尚残留脑电活动(昏迷样α波、低电压快波、有梭形电活动的睡眠样慢波),这些在诊断脑死亡后尚可持续多日。脑血流消失是最确切的证实试验,对此血管造影的验证是最为确凿无疑的。有些医疗中心是以经颅多普勒证实脑死亡。

临床诊断脑死亡,须经系列测试。对所有病例来说,观察时间都不能少于6小时,而对缺氧缺血性损伤的病例,至少须经24小时观察,才能肯定。

脑死亡证实后,即使继续给予呼吸支持,心脏搏动一般亦将在数日内(平均4日)停止。已证实脑死亡而终能恢复的案例,从未见诸报道。撤除呼吸机,即可出现终末心律,最常见的是完全心脏阻滞而无心室回应、交界性心律及室性心动过速等发生。但在临终呼吸停止的短时内或不被动给氧的呼吸暂停试验期间,单纯脊髓运动仍可发生,如拱背、转颈、腿硬、上肢屈曲等。

推荐阅读

Halevy A, Brody B. Brain death: Reconciling definitions, creteria and tests. Ann Intern Med, 1993, 119: 519-525.

讨论脑死亡诊断条件,并特别关注获取器官以供移植的问题。

Jennett B. The vegetative state. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2002, 73: 355-357.

有关植物状态的简明综述。

Kampfl A, Schmutzhard E, Franz G, et al. Prediction of recovery from post traumatic vegetative state with cerebral magnetic-resonance imaging. Lancet, 1998, 351: 1763-1767.

作者等试图通过早期MRI预测创伤性脑损伤时的植物状态可望恢复还是将持续下去。

Wijdicks EF. The diagnosis of brain death. N Engl J Med, 2001, 344: 1215-1221.

脑死亡的鉴别诊断和证实试验综述。

Zeman A. Persistent vegetative state. Lancet, 1977, 350: 795-799.

来自英国的综述,大量复习有关持续性植物状态的临床和伦理学方面文献,包括一些社团就此发表的正式阐述性文件。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,曹桢尧,袁梅琴 校)

第 438 章

睡眠和觉醒障碍

Roger P. Simon
Maria J. Sunseri

睡眠的神经生物学

虽然所有生物系统现知都有休息期，但睡眠的确切功能，仍未尽悉。爬虫和鸟类即有睡眠，几乎所有哺乳动物都有睡眠和做梦。睡眠是生命必需的，大鼠被剥夺睡眠，虽增加食物摄入也会使体重减低，还会发生代谢和体温调节紊乱，约经 1 月即归死亡。系统性功能如劳动和疲惫，像发热一样也能诱导睡眠。

神经解剖和药物学

觉醒状态（wakefulness）是在脑干嘴端（向丘脑和皮质投射）网状激活系统（reticular activating system; RAS）控制下的，这些投射系统接受脑桥和中脑的调节神经元组的抑制而进入睡眠。更清晰的解剖和神经药物学特征是在睡眠的快速眼动（REM）期，梦境大多是在此期出现。桥脑盖有 REM 睡眠发生器，由蓝斑和背侧中缝核的含去甲肾上腺素和 5-羟色胺神经元调节。脑桥网状系统的电活动（桥膝枕波〈PGO〉），在 REM 睡眠期经动眼神经和视觉系统传布，是与快速眼动同时发生的。去甲肾上腺素抑制 PGO 波，5-羟色胺神经元系统抑制 PGO 波和 REM，胆碱能神经元则为兴奋作用。PGO 输入能诱导阈下神经元动作电位。视觉系统中这种 PGO 易化活动，在随机性梦境意象中可能起到一定作用。

下丘泌素（hypocretins）（如增食因子〈orexin〉）是新发现的睡眠调节性神经肽，外侧下丘脑生成，除丘脑外，也向蓝斑（locus ceruleus）和中缝背核（dorsal raphe）投射，调节兴奋性（谷氨酸）和抑制性（γ-氨基丁酸〈GABA〉）神经递质的释出。此系统破坏，即可使动物发生发作性睡病（narcolepsy），有些发作性睡病患者下丘泌素神经传递减少。

睡眠分期（行为和生理相关性）

人类睡眠分期是由脑电图和行为确定的（表 438-1）。**Ⅰ期睡眠**时，病人已有睡意，但对周围仍有一定觉察。脑电图上 α 节律（8 ~ 13 Hz）消失，θ 活动（3 ~ 7 Hz）出现。中线处记录到负偏转（顶部电流），特别是对感觉刺激做出反应时。出现缓慢的外侧眼动（EOG），自发性动作电位（EMG）减少。正常睡眠中，Ⅰ期约占 5%。

Ⅱ期睡眠的特征是出现睡眠梭状波（12 ~ 14 Hz）、头顶锐波和 K 复波（双相高压慢波，常继以睡眠梭状波）。徐缓的侧眼动仍可继续。EMG 活动更低。正常睡眠中，Ⅱ期约占 50% ~ 60%，随年龄增长而增多。

Ⅲ期、Ⅳ期睡眠皆以慢波或 δ 波（< 4 Hz）为特征，故称 δ 睡眠或深睡眠。如脑电图上 δ 活动占 20% ~ 50%，则为Ⅲ期睡眠，δ 活动 > 50% 为Ⅳ期睡眠。正常睡眠中，深睡约占 10% ~ 20%（年龄增老时减少）。EMG 活动较少，无眼动，呼吸规律。

REM 睡眠时脑电图所见与觉醒时相似，为低电压混合频率。突发性快速眼动为其特征。呼吸运动和心律皆不规律。此时阴茎勃起，但无 EMG 活动（肌弛缓）。REM 约占睡眠时间的 20% ~ 25%。REM 期醒来的病人，能生动地讲述梦境。非 REM 期觉醒的人，也能回忆梦境，但不像 REM 时那样强烈、具体。

梦有何功能？PET 研究显示 REM 期间，脑桥被盖、左丘脑、两侧杏仁体、前扣带区和右顶岛盖区等

表 438-1

睡眠分期

睡眠分期	脑电图	眼动	肌电图	梦境
觉醒	α 和 β 活动(快速低电压)	随机,迅速	活跃,自发性	鲜明,外界
非 REM 睡眠(NREM)				
Ⅰ期(思睡)	θ 活动	慢,转动	减弱,发作性	迟钝
Ⅱ期(浅睡)	睡眠梭波,K 复波	慢或缺失	减弱	不鲜明
Ⅲ期和Ⅳ期(慢波睡眠)	δ 活动	无	减弱	
REM 睡眠	低振幅,不规律	突发,快速眼动	无	鲜明

REM = 快速眼动。

处,脑血流增加,而在皮质额前区、顶叶和后扣带区等处,血流减少。因此与基础情感有关的边缘系统活动增加,而与实施功能有关的解剖区活动减少。这与梦境中感情色彩丰富的情况是符合的。操作记忆(动作学习,如打字)和陈述记忆(情境性学习,如回忆场所或事件)的巩固都在 REM 睡眠期。工作训练后,REM 睡眠时间增加。情节学习后,记忆巩固是在慢波睡眠期达成的,即曾被记忆中场地或事件激活的海马神经元快速再激活而使记忆得到巩固。也有人认为,做梦睡眠是对皮质的随机性刺激,作用为清除弱记忆,而使记忆中较强的部分保留下来。

失眠

失眠(insomnia)即睡眠不足的感觉,无论是睡眠量的不足或睡眠质量不佳,一般不伴有白天瞌睡。对任何一位特定病人来说,睡眠时间长短不能充分评估睡眠是否足够,因为正常睡眠时间差异很大,少至 4 小时,多至每天要睡 11 小时。但在成人生活中,每天所需睡眠时间是相对稳定的。

分析失眠症状须由病史开始。失眠问题是新发还是慢性的?如为新发,还伴有精神、内科或医药方面的情况吗?感受的睡眠障碍是什么性质的?失眠可以是入睡困难,也可能是睡眠中多次醒来(觉醒),早醒或睡眠虽称正常但不能使精神焕发。有无部分觉醒(可向同床配偶处了解)、呼吸困难及非随意性运动?这些在鉴别诊断上的意义都是不同的。

情境性失眠

这样的失眠一般都是近期发生的。它可能与外界事务有关,如发现或未发现的生活压力,亲友死亡,工作压力,内心抑郁等。另一方面,这样的失眠也可能是由外界改变引起的,如新换睡眠地点或配偶,工作变动,飞行时差(jet lag)等。现知抑郁能使 REM 加强,即 REM 睡眠开始早,持续时间长。Ⅳ期睡眠则减少。通过非药物性方法治疗抑郁后,睡眠各期仍可恢复平衡;药物性治疗后亦可收效,但程度较差。

行为性失眠

这类病人是慢性失眠,有典型人格特征。他们发现准备睡眠的时间,能诱导沉思、情感激动和自主神经活动增加。这种对不能入睡的关注自行延续,生生不已。

如病史提示睡眠障碍是暂时性的,则可能与药物有关。敏感病人可能由于饮料中的咖啡因或非处方药中某一未识别成分而致失眠,但其他人则似不受该药影响,即使他们的睡眠可能也是不完整的。反映的病史即入睡能力减低。

睡前饮酒有双重作用。睡意盎然有助于迅速入睡,但睡眠相关性呼吸障碍可能更为加剧,还可使睡眠不完整,并因药物的代谢清除而早醒。多药治疗影响睡眠的最常见原因是通过激醒机制。皮质类固醇、抗抑郁剂、支气管扩张剂和中枢神经系统兴奋剂的影响,都很显著。此外,停用短效镇静剂(因失眠所开)亦有激醒作用。

很多内科和神经科情况皆与睡眠障碍有关。如疼痛,特别是骨痛和关节炎之类。心肺病变亦可因气短和充血性心力衰竭(阵发性夜间呼吸困难)而使病人频为惊醒。胃肠病变特别是引起肠活动亢进和夜间腹泻的疾病,亦可影响睡眠。进食障碍和饥饿可使夜间醒来。神经性病变亦可影响睡眠,特别是那些影响睡眠期间正常活动的(如卒中,晚期多发性硬化,Parkinson 病等)。有些头痛如丛集性和睡眠性头痛,常使人夜间惊醒。罕见的朊病毒(prion)病“致死性家族性失眠症”(第 456 章)即以睡眠障碍为特征。

年龄影响睡眠,从非 REM 向 REM 睡眠过渡期间觉醒增加,同时慢波睡眠减少。老人常在白天打盹,使人想到可能睡眠时间不足,因为夜间睡眠时间是缩短的。

有些人到高原区常有暂时失眠。海拔高度改变伴有缺氧和呼吸冲动的改变,引起周期性呼吸和多次觉醒。特别是易感者,乙酰唑胺(acetazolamide)治疗可能有助。

治疗

失眠的治疗在很大程度上决定于病因。治疗抑郁,清除兴奋剂,安排合适的睡眠环境,是睡眠卫生的一般原则。同样重要的是,增加白天运动时间,但不要在即将就寝前运动;注意睡眠环境(温度、光线、周围噪音等)。保持规律性睡眠时间;按时就寝,不求助于药物和饮酒;睡前放松,随意看书报。

如用药也只能短期为之,因为镇静剂不出数周即可发生耐受性。选择药物应注意失眠类型,是入睡难还是夜间醒来。入睡难的,三唑仑(triazolam;Halcion)及唑吡坦(zolpidem;Ambien)都是作用迅速、半衰期短的药物。夜间易醒,可用扎来普隆(zaleplon;Sonata),它是非苯二氮䓬类安眠药,半衰期极短。维持睡眠,作用时间较长的药物更为有效,如氟西泮(flurazepam;Dalmane)、夸西泮(quazepam;Doral)等。持续性失眠病人,应注意寻找具体病因,如睡眠性呼吸暂停(第 96 章)、周期性肢体运动(periodic limb movements)等。

异常觉醒

使人感到恢复性睡眠不足的觉醒异常,包括睡眠性呼吸暂停(第 96 章)、不安腿综合征(restless leg syndrome)、夜间肌阵挛和睡眠中周期性肢体运动及慢性疼痛性病变等(表 438-2)。

不安腿综合征是在初睡时发生的,故干扰入睡。报道症状不一,如需移动下肢,或下肢有深在的感觉症状。步行、摩擦或短时活动肢体,可使症状缓解。西奈梅特(sinemet)即卡比多巴(carbidopa)/左旋多巴(levodopa)(始量 25/100 mg,睡前 30 分钟)有效。但现在睡前更多选用多巴胺激动剂普拉克索(pramipexole;Mirapex)每日 0.375 ~ 0.75mg 及培高利特(pergolide;Permax)。

表 438-2

睡眠分期和相关睡眠障碍

睡眠分期	睡眠障碍
睡前	小腿多动综合征
	睡眠引发肌阵挛
NREM 睡眠(Ⅰ ~ Ⅱ期)	睡眠时周期性肢动症
	睡眠性肌阵挛
深睡(Ⅲ ~ Ⅳ期)	梦游
	夜惊症
REM 睡眠	梦魇
	REM 睡眠行为障碍
睡眠、觉醒过渡	睡前(初睡)和半睡(将醒)时幻觉
	睡眠麻痹

NREM = 非快速眼动;REM = 快速眼动。

周期性腿动症常与下肢不安综合征偕在,为Ⅰ ~ Ⅱ期睡眠时大趾反复背屈或足的跖屈,抽动皆甚短促。氯硝西泮亦有助益。入睡开始时躯体肌阵挛或肢体抽动,据报道几见于 80% 正常人。非 REM 睡眠期间这些零星肌阵挛延长,即为**睡眠肌阵挛**(sleep myoclonus),一般无需治疗。

睡眠倒错

这些睡眠相关现象是运动障碍,有时伴有睡眠期间的自主性特征,导致短时部分觉醒;白天亦无倦睡,但有睡眠机制紊乱的征象。睡眠倒错(parasomnias)最常见于儿童,但成人亦可见到。

梦游(sleep walking)约见于 10% 以上儿童,很多人都有家族史。梦游发生在睡眠Ⅲ ~ Ⅳ期,可能是不完全的,如只是从床上坐起。发生梦游行为时,病人很难被唤醒,也不能记起此事。一般是在初睡数小时中发生,时间不长(不到 10 分钟),但可反复发生。常伴有**夜惊**(sleep terrors),亦可发生在非 REM 睡眠时,但有强烈自主性激醒,对发作的回忆也很少。苯二氮䓬类(benzodiazepines)可使发作减轻。**梦魇**(nightmares)与夜惊不同,因为它是发生在 REM 睡眠时,故活动有限,发声也弱得多,患者很易被唤醒,对梦境能生动描述。

REM 行为障碍为一罕见睡眠倒错,见于中年以上男子,或有中枢神经系统变性病的患者,特别是波及脑干时。因无 REM 期的肌弛缓,故动作常甚激烈,可能伤及患者或其同床配偶。作为 REM 期特征,患者醒来时对梦境记忆犹新。但须注意排除夜间癫痫发作。

发作性睡病(嗜眠症)

发作性睡病(narcolepsy)是白天睡眠过多并有REM睡眠失常的病史。起病最常见于年届二至四旬时。充分表现的病例,包含发作性睡眠、猝倒(cataplexy)、睡前幻觉(hypnagogic hallucinations)和睡眠麻痹(sleep paralysis)4项内容。

美国约有发作性睡病10万人,无性别差异。患者下丘泌素神经元减少,脑脊液中下丘泌素浓度减低,估计为变性类病因。遗传因素已由HLA等位基因的存在而证实,85%以上发作性睡病-猝倒病例的HLA DQB 1*0602常伴有HLA DR2。外显率(penetrance)不一,因为有家族成员受累的病例,不到5%。发作性睡病还可能是第3脑室和下丘脑区很多中枢神经系统损害的罕见症状。

像常人一样的发作性嗜睡(narcoleptic hypersomnia)亦可见到,以静坐无聊时最易发生,在一定程度上可因活动或精神贯注而减轻。但发作性睡眠亦可在交谈、进餐和开车时发生。近70%病例因睡病发作而出过汽车事故或准事故。睡病发作时间短暂,从此病初发数月后,发作频度即很少改变。

临床诊断根据白天睡眠过多的典型而持续病史,且无夜间睡眠障碍致使白天贪睡,确诊须由睡眠始于REM(潜伏一般<15分钟)及多次入睡时间测试(multiple sleep latency test;MSLT)失常所证实。诊断发作性睡病的睡前等待时间(即进入睡眠时间、睡病"潜伏期")平均5分钟,两次入睡皆为REM期。检查应在睡眠实验室进行,因为常规EEG落实REM的敏感度尚嫌不足,抑郁、停药及睡眠剥夺时皆可出现假阳性结果。

治疗发作性睡病,应由酌情安排15~20分钟小睡(naps)开始,一般1~3次即可,每次小睡可使此后数小时中,免于入睡的困扰。运动、避免过饱和咖啡类饮料亦可收效。

传统药物治疗是求助于兴奋剂,如哌醋甲酯(methylphenidate)5~60 mg/d,右苯丙胺(dextroamphetamine)5~50 mg/d。但要完全解除白天睡意是很难的,激惹、不安、精神病、高血压等副作用亦须关注。长期服用可成习惯,但每周停药1日的"服药休假"(drug holidays)可使嗜服风险减少。莫达非尼(modafinil)(α-肾上腺素能激动剂)每晨200 mg可用作一线治疗。●咪唑衍生物马吲哚(mazindol)和单胺氧化酶抑制剂司来吉兰(selegiline)亦有效。

猝倒

约70%发作性睡病患者,最终都会伴有猝倒,亦可发生在睡病之前,也有睡病发生长达10年之后,尚无倒例。因此猝倒病史是有助于发作性睡病诊断的。猝倒现象是情绪诱导的反射性肌弛缓(呼吸肌幸免)所致。开怀大笑就是常见的诱发因素。肌弛缓现象可能是部分的(手中所持物品坠地)、广泛性(两膝发软、屈曲)或为全身性(摔倒)。发作大多不到1分钟,但也有弛缓持续更长的。猝倒、睡前幻觉和睡眠麻痹("睡瘫")的零星表现,正常只限于REM睡眠,猝倒病人也可在觉醒期间出现。肌弛缓相当于意向性运动障碍,本来是可能在做梦时发生的。引发此症的细胞群,可能是延髓中非胆碱能神经元。也有人认为是下丘泌素对脑干单胺能神经元的激活。中脑损害偶亦可以猝倒为其始发症候。

大多数病人的猝倒,应用氯米帕明(clomipramine)(10~150 mg/d)后皆可减轻;抗抑郁剂米帕明(imipramine)(10~100 mg/d)或地昔帕明(desipramine)(25~100 mg/d)亦可收效。

睡眠麻痹

睡眠麻痹约见于1/4发作性睡病患者。但无发作性睡病者亦可有此症,如作为睡眠-觉醒过渡期的孤立性或复发性现象而发生。睡眠麻痹是很能令人惊恐的现象,患者惊觉除呼吸及眼外肌外,全身肌肉俱皆麻痹,并可伴有睡前或半醒时幻觉(表438-2),深腱反射及H反射皆抑制。麻痹只限数秒至数分钟。少数病例屡有发作,可予5-HT再摄取抑制剂氯米帕明以抑制REM睡眠;氟西汀10~40 mg qd亦可。约1/3发作性睡病患者有幻觉,可以生动梦境出现,发生在睡眠/觉醒过渡期,并可持续至觉醒阶段。患者一般都能知道感受的情景实为幻觉。鉴别诊断须包括大脑脚幻觉(常为基底动脉顶端栓塞所致)以及抗胆碱能性药物或多巴激动剂的副作用(Parkinson病患者尤易发生)。

昼夜节律紊乱

昼夜节律(circadian rhythm)紊乱最常见的情况是洲际旅行时的"时差反应"(jet lag),即因进入不同

时区而需建立新的睡眠－觉醒周期。因此产生的睡眠障碍、注意力难以集中、疲惫、食欲减退和激惹等症状，与跨越时线多少成正比，因此从北向南的长途飞行，不会发生这种反应。向东飞行产生的症状，比向西飞行更为强烈。症状轻重还随年龄而增加。

昼夜节律波动是时钟(*CLOCK*)基因产物造成的。时钟诱导蛋白反馈性抑制其转录而产生昼夜节律。生物钟(biologic clock)位于下丘脑基部交叉上核中。Alzheimer病(第433章)时，此区神经元缺失，并可引起"日落"感。通过视网膜途径的明暗周期调节生物钟，内源性调节物即褪黑激素(melatonin)。代谢和行为节律皆受调节并相关连，如在急欲思睡时，体温下降1℃以上，而以睡醒前体温最低。光照和(或)褪黑激素，也许可以用于时差反应的治疗，但二者关系甚为复杂，光线能抑制褪黑激素的分泌。进入新区时凌晨服用褪黑激素，可使时差反应减轻。出发前数日，大致按目的地就寝时间开始服药；生理剂量是0.5 mg。传统方法为短效苯二氮䓬类药物如唑吡坦(zolpidam)、替马西泮(temazepam)等，仍可在新时区用于安眠。

倒班影响体内昼夜节律，白天恢复性睡眠质量较差，易致疲劳，还会影响工作效率。有些研究发现还能使心血管病的发生风险增加。昼夜调适，夜间工作须有良好照明，回家途中可戴墨镜。

睡眠性呼吸暂停

美国成人中，约2%～5%有**阻塞性睡眠性呼吸暂停**(obstructive sleep apnea)，以男性和中老年人为多。典型表现为鼾声响亮，夜间因呼吸急迫而多次激醒或睡醒。故睡眠支离破碎，白天疲困思睡，工作效能减低。睡前饮酒或服用镇静安眠剂，可使发作加剧。仰卧入睡更重。预防疗法为减肥和戒酒。睡眠期间持续气道正压(CPAP)，绝大多数病例皆可减轻(第96章)。

中枢性睡眠性呼吸暂停是中枢性呼吸调控障碍引起的，在睡眠性呼吸暂停病人中，不到10%。患者也常在开始入睡时出现症候，但不肥胖，鼾声也不明显。每小时呼吸暂停5次以上，即属异常。每次暂停时间，比阻塞性睡眠性呼吸暂停时短。任何累及脑干尾端的病变(呼吸神经核即在延髓尾端)，皆可引起呼吸障碍。脊髓灰质炎(第452章)曾是这方面的经典性病变，现则以脑干肿瘤、感染、缺血、自主神经功能失常(Shy-Drager综合征)及自主神经病等为主(第460章)。脊髓损害如肿瘤、失髓鞘病，亦可破坏延髓至呼吸肌通路，引起呼吸暂停性发作。原发性肺泡通气不足(Ondine's curse)[①]时，意向性呼吸完好，自主性呼吸障碍，即由皮质通过皮脊通路的意向性呼吸仍完整，而来自延脑的自主性呼吸通路，因在脑干另行下达则已受累，故可因入睡而发生呼吸暂停。此症可见于脑干的发育性、血管性及变性病变时，如脊髓空洞症(syringomyelia)、脊髓小脑萎缩、一侧或两侧性延髓卒中等；为解除疼痛而做双侧颈髓前侧柱切断术(cervical cordotomy)的病人，亦可发生此症。自主性呼吸完全障碍时，常须气管切开辅助呼吸。很多中枢性睡眠性呼吸暂停病人，双水平气道正压(BIPAP)呼吸治疗皆可收效。中枢性合并阻塞性睡眠性呼吸暂停时，CPAP或BIPAP治疗亦可收效。

老年和痴呆时的睡眠障碍

白天睡眠增加而夜间睡眠障碍，是生命晚年的特征。"日落"(老衰)现象("sundowning" phenomenon)对病人和保健医生，都是最感棘手的问题。老衰问题包括夜间谵妄及思维、感觉障碍和激惹等。病因不详，但Alzheimer病确可使睡眠调节区的脑干神经核变性。控制昼夜节律的上交叉核亦可发生变性。有些病人白天睡眠延长，且为深睡状，在此期间病人不易唤醒。

Alzheimer病(第433章)时的睡眠障碍，治疗甚难。最明智的做法是停止那些可能使谵妄发作加剧的药物。感染(特别是尿路感染)应予排除，任何可治代谢病(充血性心力衰竭、慢性肺病等)皆应矫治。行为治疗如增加白天活动，减少白天睡眠，亦不可少。白天接触亮光，夜间给一熟悉环境，亦有助益。镇静剂常见应用，实则常使老衰的意识模糊更为加剧。曲唑酮(trazodon)(睡前)可能有效。精神抑制剂当是最后选择。

---

① "Ondine咒语"或"Ondine型呼吸障碍"，Ondine是德国神话中的海仙女。西俗以为此症系Ondine施加咒语所致。

——译者

A 级论证文献

❶U. S. Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. Randomized trial of modafinil as a treatment for the excessive daytime somnolence of narcolepsy. Neurology, 2000, 54: 1166 - 1175.
多中心随机试验证明:莫达非尼治疗发作性睡病患者的白天睡眠过多有效。

推荐阅读

Earley CJ. Restless legs syndrome. N Engl J Med, 2003, 348: 2103 - 2109.
不安腿综合征综述。

Stickgold R, Hobson JA, Fosse R, Fosse M. Sleep, learning, and dreams: Off-line memory reprocessing. Science, 2001, 294: 1052 - 1057.
当前有关做梦的脑内神经解剖和神经精神基础的认识评述。

Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. Neuron, 2000, 27: 469 - 474.
发作性睡病患者下丘泌素神经元减少,对自身免疫设想也有评介。

Tishler PV, Laekin EK, Schluchter MD, et al. Incidence of sleep-disordered breathing in an urban adult population: The relative importance of risk factors in the development of sleep-disordered breathing. JAMA, 2003, 289: 2230 - 2237.
城市成年人口中,中等程度睡眠障碍性呼吸的5年发生率是7.5%,50岁后,男女发生率相似。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,姚凌云,袁梅琴 校)



第 439 章

脑血管病总论

Justin A. Zivin

对突发起病并有神经损害的一类疾病，一般认为称为**卒中**(stroke)更为合适(图 439-1)。约 85% 卒中是部分或所有组织突发性血流不足引起的(第 440 章)。其余的卒中，不外脑组织出血(实质性出血，parenchymatous hemorrhage；第 441 章)和脑周围腔隙出血(最常见的是蛛网膜下腔出血)两种情况。**脑血管意外**(cerebrovascular accident)是卒中的常用同义语，但现在已不被看好，因为卒中实际上并不是意外发生的。卒中已有非常明确的预防和急性期疗法，诊断技术也有明显提高。因此卒中的处理已更合理，也更为成功。

流行病学

在世界各地，卒中是居第二位的主要死亡原因，在发达国家居第三位(次于心脏病和所有各型癌症)。它是美国成人病废的最常见原因，而在中国和日本，卒中是最常见死亡原因。

20 世纪大部分时间里，美国卒中年发生和死亡率在稳定下降。但在近来一些年里，下降速度已在放慢，卒中发生率可能正在增加。美国每年受到医疗关注的新卒中约 75 万例，每年死于卒中的人数约 15 万人。在任何一个特定时段里，美国约有 300 万卒中幸存者。西欧各国发生率只略高于美国，但是几个东欧国家、中国和日本的发生率则要高出很多，而其原因至少部分要归咎于抽烟、环境和膳食因素。

55 岁后，卒中发生率每 10 年几乎增长 1 倍。黑人和拉美裔发生率约为白人 2 倍，男子卒中发生率比女子约高出 40%。高血压可使卒中风险增加 4 倍，抽烟约增 2 倍，糖尿病增长 2～6 倍。颈动脉狭窄和心房颤动可能是最大危险因素。其他可使卒中因素增加的风险还有肥胖，高胆固醇血症，体力活动少，酗酒，高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia)，吸毒，口服避孕剂等。

脑血管解剖

卒中往往是脑循环异常引起的。解剖异常即很常见，但是接受某一动脉供血的脑区，不是都能预见的，因此卒中症候未必都与血管损伤部位充分对应。需由适当影像检查来提供每个病人的具体信息。在很多情况下，非介入性影像检查即已够用。但对血管畸形如狭窄、先天异常和动脉瘤的诊断，血管造影就是至关重要的，因为只有了解血管的解剖情况，才能制定治疗计划。

脑有 4 条主要动脉，即两侧成对的颈内动脉和椎动脉(图 439-2)。左颈总动脉由主动脉弓直接发出，但右侧来自主动脉分支。右颈总动脉是无名动脉分支，左、右椎动脉都由锁骨下动脉发出。

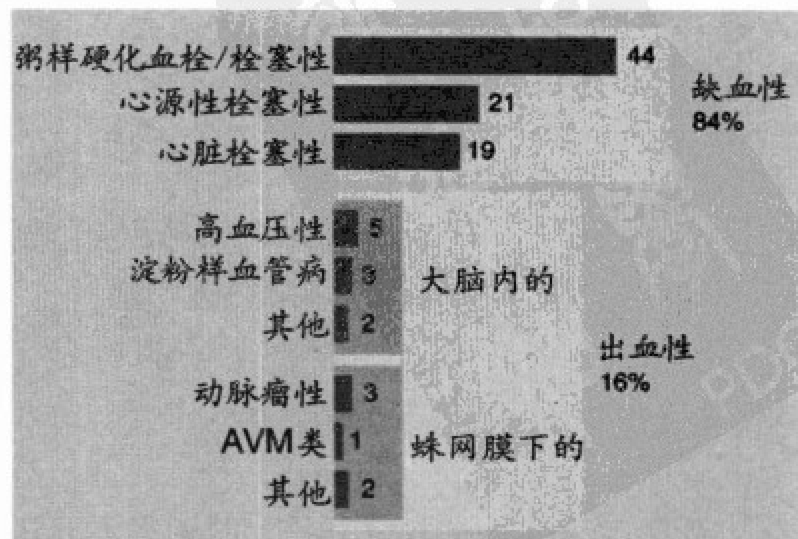


图 439-1 脑血管病分类。AVM = 动静脉畸形。

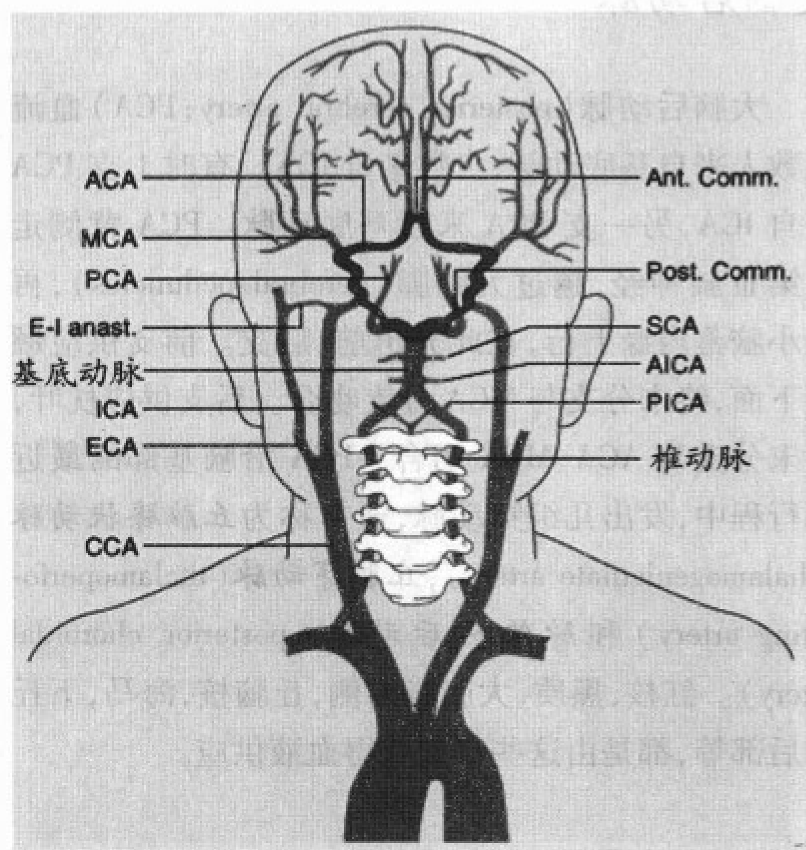


图 439-2 颅外和颅内动脉供应。注意形成 Willis 环(脑动脉环)的血管。ACA = 大脑前动脉;AICA = 大脑前下动脉;Ant. Comm. = 前交通动脉;CCA = 颈总动脉;ECA = 颈外动脉;E-I anast = 颅外颅内吻合;ICA = 颈内动脉;MCA = 大脑中动脉;PCA = 大脑后动脉;PICA = 小脑后下动脉;Post. Comm = 后交通动脉;SCA = 小脑上动脉。(仿 Lord R. Surgery of Occlusive Cerebrovaculasr Disease. St. Louis, C. V. Mosby Company, 1986;惠允引用。)

颈内动脉

多数人的两侧颈总动脉都在下颌角紧下方接近甲状软骨水平,分为颈内和颈外动脉。颈内动脉(internal carotid artery;ICA)经裂孔(foramen lacerum)人颅,在颞骨岩部短程通过,即进入海绵窦,再进入硬膜,上行至床突(clinoid processes)上方分为大脑前和大脑中动脉(anterior and middle cerebral artery)。位居海绵窦和上床突之间的 ICA 段形成一 S 形,有时称为**颈动脉虹管**(carotid siphon)。在上床突水平,ICA 发出第一批重要分支:眼动脉,后交通动脉,脉络丛前动脉等。但有些人的眼动脉是 ICA 在海绵窦内发出的。

颈外动脉

颈外动脉分支有时形成吻合,为 ICA 提供侧支循环。这些分支包括面动脉和颞浅动脉。二者都能与眼动脉的滑车上支吻合。ICA 在眼支水平以下闭塞时,面和颞浅动脉有时即可通过 ICA 远端的眼支供血。

椎基底动脉

椎动脉系发生解剖变异的情况远多于 ICA。成对的椎动脉一般由锁下动脉发出,但也可能是从主动脉弓的更近端部分发出,还可能形成一条甲状颈干总支。椎动脉一般进入第 6 颈椎孔,也有进入第 4,5,7 椎孔的,但要少见得多。椎动脉经横突孔上行,在 C1 处穿出,在此几乎呈 90 度向后折转,至寰枢关节后,再经枕骨大孔穿过硬膜,进入颅腔。在寰枢关节后折行的椎动脉段易致机械性畸形,头部过度旋转可致动脉狭窄,而使进入同侧椎动脉的血流减少。

椎动脉在颅内居延髓外侧,向腹侧和内侧行进,在延髓脑桥交接处嘴侧联合为基底动脉(basilar artery)。后者在脑桥中脑交接处分叉,形成大脑后动脉(PCA)。

少数人的右或左椎动脉在到达基底动脉前结束,因此它在近端是一条椎动脉供血。椎动脉一般都有内侧分支,转向尾端联合形成脊髓前动脉,外侧分支供应延髓背外侧和小脑后,是为**小脑后下动脉**。

WILLIS 环

Willis 环(大脑动脉环)在脑基底部,为左、右大脑前动脉(ACA)(经前交通动脉,anterior communicating artery)、大脑中动脉(MCA)和大脑后动脉(PCA)(经后交通动脉)共同形成的。大脑动脉环常有变异,正常人大量尸检证明:半数以上的人此环形成不完整。最常见的异常部位是后交通动脉和 ACA,一般发育不良或缺失。

大脑前动脉

大脑前动脉(ACA)向内在视交叉上方经嘴侧走向半球间裂,在此向尾侧成弓,紧靠胼胝体背侧。正常人中少数人 ACA 的 A1 段即 MCA 发出处和第 1 主

分支前交通动脉间的节段,发育不良或竟缺失,使其远端部分改由对侧 ACA 经前交通动脉供应。正常情况下,ACA 分支供应额叶,大脑半球上面(远端分支在此与 MCA 分支吻合)和两侧大脑半球除距状区外的所有内侧面(彩页 6 图 439-3,彩页 6 图 439-4)。ACA 供血的皮质区包括小腿和足的皮质运动与感觉区,辅助运动区,中央旁小叶(paracentral lobule)等。

A1 和 A2 段(前交通动脉与胼胝体膝间部分)发出很多分支,进入脑的前穿质(anterior perforated substance)。这些小穿支包括所有前和某些内侧豆纹动脉(lenticulostriate arteries)。通常都有一条明显的内侧纹状动脉,即**Heubner 返动脉**(recurrent artery),一般是由 ACA 的 A1 段发出的。它进入脑穿质,与其他小穿支一起,供应内囊前肢的前部和下部,尾状核头的前部和下部,苍白球前部和壳核,下丘脑前部,嗅球和嗅束,钩束等。

脉络丛前动脉

多数人的脉络丛前动脉(anterior choroidal artery)是由 ICA 的床突上部发出的,向尾端行走于视束内侧,发出一些小分支,并经脉络裂入脑。很多重要脑组织接受此动脉供血,包括海马前部,钩突,杏仁核,苍白球,尾状核尾,丘脑外侧,膝状体,以及内囊下、后肢大部等。

大脑中动脉

大脑中动脉(middle cerebral artery;MCA)流经大脑半球外侧面多数区域,也是缺血性卒中时最常受累的血管。由于 MCA 主干从外侧走向脑裂,因此有些内侧豆纹动脉和所有外侧豆纹动脉都是它发出的。这些动脉供应壳核,尾状核头和体,苍白球外侧,内囊前肢,以及内囊后肢上部等。MCA 延伸进入脑裂,在此分出几条较小动脉,组合为一条上分支和一条下分支,前者供应脑裂以上的皮质表面,后者供应颞叶的皮质表面。MCA 供血区包括皮质的主要运动和感觉区,对侧头和眼运动区,视辐射,皮质听觉区,还有优势半球的语言运动和感觉区。

大脑后动脉

大脑后动脉(posterior cerebral artery;PCA)血流多数人来自基底动脉,少数来自 ICA。有时 1 支 PCA 来自 ICA,另一支 PCA 来自基底动脉。PCA 背侧走向第Ⅲ脑神经,越过大脑脚(cerebral peduncles),再沿小脑幕内缘上行,在此分出前、后支。前支供应颞叶下面,终末分支与 MCA 分支吻合。后支供应枕叶,终末分支与 ACA、MCA 吻合。PCA 沿脑基部的最近端行程中,发出几组穿动脉,通常称为**丘脑膝状动脉**(thalamogeniculate artery),**丘脑穿动脉**(thalamoperforating artery)和**脉络丛后动脉**(posterior choroidal artery)。红核,黑质,大脑脚内侧,丘脑核,海马,下丘脑后部等,都是由这些穿支获得血液供应。

脑干血液供应

脑干腹内侧区血液供应来自短旁正中血管,腹外侧区的血液供应来自椎或基底动脉的短旋支。脑干背外侧区和小脑(彩页 7 图 439-5)由长旋支供血。包括来自椎动脉的小脑后下动脉和来自基底动脉的小脑前下和上动脉。

锥体、下橄榄核和内侧丘系(medial lemnisci),内纵束(medial longitudinal fasciculi),舌下神经发放的纤维等,接受椎动脉系血液,而椎动脉的长支和后 ICA 则供应脊髓丘脑束,前庭神经核,第Ⅴ脑神经感觉核,交感神经系统下行纤维,绳状体,以及迷走和舌咽神经发出的纤维。延髓最头端和尾端部分包括前庭和蜗核连同小脑后部,都由小脑后下动脉供血。

基底动脉跨越脑桥和中脑腹中线时,发出穿支(perforating branches),以这些垂直短支向正中旁组织供血,包括皮脊束,脑桥网状核,内侧丘系,内纵束等。前 ICA 供应脑桥外侧,包括发出的第Ⅶ、Ⅷ脑神经,三叉神经根,前庭和蜗核,脊丘束等。背侧驰赴小脑时,它还发支供应这些结构的背侧与外侧大部区域。

在中脑水平,基底动脉位于大脑脚窝中线,两侧短支向外向背侧供应大脑脚,第Ⅲ脑神经纤维,红核内区,内纵束,动眼神经核,中脑网等。小脑上动脉供应中脑背侧,包括两侧小脑上部和丘区。

静脉引流

与人体其他部位不同,脑内静脉常不与动脉随行。皮质静脉引流到位居两大脑半球之间的上矢状窦(suprior sagittal sinus)。深部组织引流到矢状窦和大脑大静脉(Galen 静脉),再汇人直窦(图 439-6)。直窦沿大脑镰和小脑幕附着处行走,在窦汇(torcular Herophili)与上矢状窦相连,发出两条横窦。横窦向外到岩骨成为乙状窦,出颅进人颈内静脉。海绵窦与对侧窦相连,围绕同侧颈动脉。它们都汇人岩窦,后者再汇人乙状窦。

正常生理

正常代谢和血流

人脑正常虽只占体重约 2%,但却得到休息时心排出量的 14% 的支持。清醒时支持脑正常活动所需

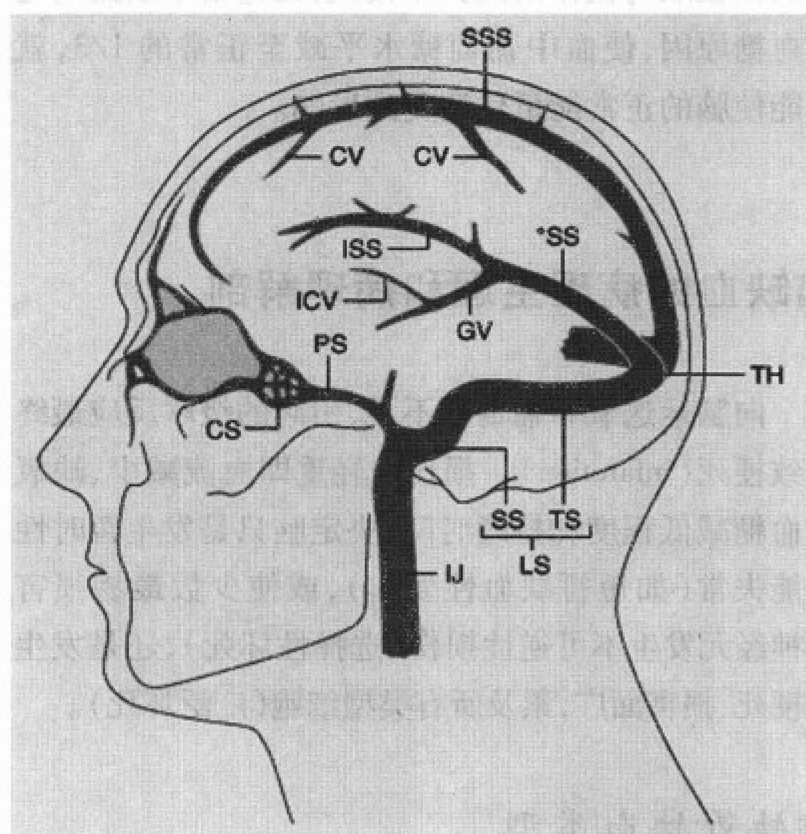


图 439-6 颅内组织的静脉引流。CS = 海绵窦;CV = 皮质静脉;GV = Galen 大静脉;ICV = 颈内静脉;IJ = 颈内静脉;ISS = 下矢状窦;LS = 侧窦;PS = 岩窦;SS = 乙状窦;*SS = 直窦;SSS = 上矢状窦;TH = 窦汇;TS = 横窦。(由 Gates P, Barnett HJ, Mohr JP, et al〈eds〉. Stroke: Pathophysiology, Diagnosis and Management. New York: Churchill Livingstone, 1986;惠允复制。)

的能量,以重量计,相当于代谢活动最活跃的组织,如心脏和肾脏。正常人清醒时脑的有氧葡萄糖代谢量是每分钟每 100 g 脑组织平均消耗氧 140 μmol,葡萄糖 24 μmol。正常脑活动如思考和睡眠,并不改变脑内总血流量、葡萄糖利用和对氧的摄取,但却能改变特定脑区里血流供应和能量运用的模式。

每次流过时脑约提取血中葡萄糖的 10%,但是这些糖中只有 80% 用于产生能量。约 10% ~15% 葡萄糖代谢为乳酸,可能在循环中消失;其余是用来合成神经递质(neurotransmitters),脂类,蛋白(较少)等。每摩尔(mole)葡萄糖在脑内通过糖酵解(glycolysis)和线粒体呼吸链,代谢为 30 mol 三磷酸腺苷(ATP),而不是理论上的最高值 38 mol。

与其他大多数组织不同,脑很少储存葡萄糖、糖原和高能磷酸盐(ATP,磷酸肌酸),而是通过源源不断、受到良好调节的血流来满足能量的需求。正常人清醒时脑血流量(CBF)是每分钟每 100 g 脑组织平均 50 mL。如无这样的流量,脑以自身的高能储备,只能支持自身数分钟的需要。血管储存的氧和葡萄糖量很小,这由下面的事实就可看到:突触活动的一切改变,无论是思维、谈话还是从事肌肉活动,都与总 CBF 的增加密切相关,具有暂时性、解剖性和几乎同时性的特征。血流改变是怎样与代谢活动密切联系的,此中机制仍未充分明了,但是这种相关性是已充分肯定的,也是正常情况下,运用影像技术评估区域性脑活动的基础。利用正电子发射体层摄影(PET),即可对区域 CBF 准确定量。其他介入性较小的技术如磁共振成像(MRI)和单光子发射计算机体层摄影(SPECT),也能做局部 CBF 的定性检查(第 424 章)。脑功能活动引起的区域性代谢和血流量频繁而迅速的改变,反映脑活动的瞬息改变。总体来说,脑的低储备和高代谢率使得脑如丧失必需能源(葡萄糖)和氧,很快就会丧失意识,进而发生不可逆性损害。

CBF 与区域性突触和代谢活动相关性,只是正常几种 CBF 调节机制中的一种。二氧化碳改变是另一机制。血中碳酸过多(hypercapnia)可使血管扩张,而碳酸过少(hypocapnia)则可使脑阻力血管收缩,也就是说,CBF 与正常范围内 $PaCO_2$ 为线性关系。临床可以利用对 $PaCO_2$ 的生理反应来治疗脑疝形成。在无适当颅内容积的情况下,颅内压(ICP)增加能迫使半球经小脑幕或小脑经枕骨大孔突出。机械性通气

过度至达 $PaCO_2$ 20~25 mmHg，可使 CBF 减低约 40%~45%，正常成人脑血容积由 50 mL 减至约 35 mL。看似减幅不大，但有时已足以推迟脑疝的发生，也是减低 ICP 的最快捷方法。但反应为时短暂，脑和血中控制血管张力的 HCO_3^- 与 H^+ 离子在 30~60 分钟内又可恢复平衡，因此必须迅速启动更确切的治疗。

复杂的神经通路也有助于 CBF 的调控。这些通路中，有些是参与自体调节（autoregulation）的，它能使 CBF 保持经常性水平，尽管动脉血压在很大范围内波动（图 439-7）。当然自体调节也有上下限：平均动脉压约 >150 mmHg 时，血流量增加，毛细血管压上升，而当平均动脉压 <50 mmHg 时，CBF 就会下降。慢性高血压病人自体调节的上下限向系统压力增高的方面偏移。因此通过治疗使血压下降到对多数人都属正常的水平，但高血压病人则有使 CBF 减低更甚的风险，发生脑缺血。长期降压药治疗，可使自身调节曲线重新回到正常范围。反之，原来正常的病人血压下降过多，使平均动脉压减至约 50 mmHg 以下，势必会使自体调节机制丧失，缺血区可能扩大，甚至发生全面脑缺血。卒中后立即以降压药降压过甚和手术期间麻醉病人，就可有这样的损害发生。

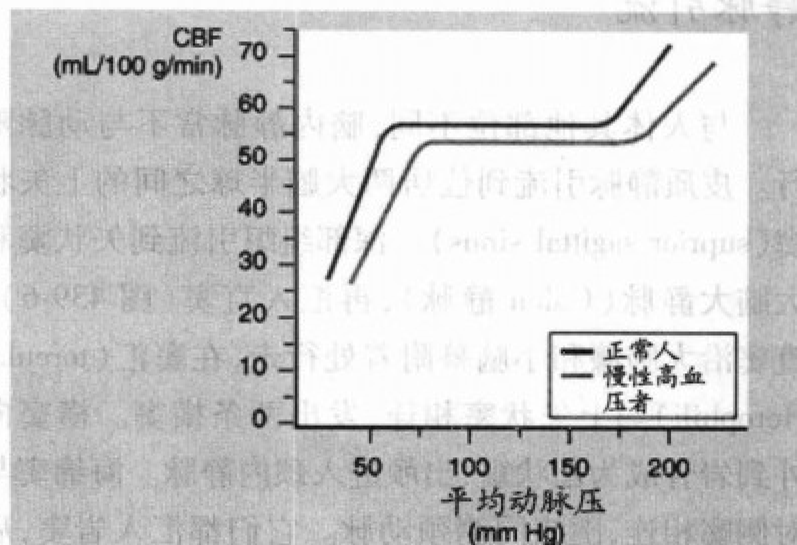


图 439-7 血压正常和慢性高血压者平均动脉压改变引起的脑血流（CBF）自体调节。

血脑屏障

脑的细胞外离子和分子环境都有严密调控。细胞外液 Na^+，K^+，Ca^{2+} 离子浓度和神经递质包括谷氨酸，乙酰胆碱，去甲肾上腺素等的轻微改变，都能使神经元功能发生改变。脑的细胞内联系也许是它最重要的基本功能，有赖于细胞外间隙的周密调控。血脑屏障（blood-brain barrier；BBB）就是为保护这种环境而演化来的，它由独特的内皮细胞构成，这种细胞没有一般跨内皮通道，以紧密结合（tight junction）方式相互连接至为紧密。这种解剖结构就能保护脑，免于血流组分波动的影响，减少潜在毒性化合物的进入。BBB 的负面影响是：由于阻止极性分子的进入，很多药物、小分子和蛋白的利用也会受到限制，不能以口服或静脉注射的方式进入脑内。

营养物进入和代谢废物越 BBB 外出，则能通过单纯扩散、便捷转运或主动转运等机制进行。脂溶性化合物能经内皮细胞膜迅速扩散，有些极性化合物则能通过特定载体分子转运，它们是以浓度阶差（易化即便捷转运）推动的，也可能要消耗能量（主动转运）。气体分子如氧和二氧化碳，能由质膜自由扩散，在血流和脑间迅速达到平衡。葡萄糖是高极性分子，它以特异性葡萄糖转运蛋白进入脑内。葡萄糖向脑转运的速度，正常比葡萄糖代谢快出 2~3 倍，但是葡萄糖摄取与血糖浓度关系极大，无论由于缺血还是低血糖原因，使血中葡萄糖水平减至正常的 1/3，就可能使脑的正常能量代谢受到影响。

脑缺血的病理生理和病理解剖

向脑运送氧和葡萄糖不足，引起的级联反应最终导致梗死（infarction）。损伤的轻重即血流减少、缺氧或血糖减低程度和持续时间，决定脑只是发生暂时性功能失常（如短暂缺血性发作），或使少数最易损害的神经元发生不可逆性损伤（选择性坏死），还是发生脑梗死、损害面广，累及所有类型细胞（广泛坏死）。

脑缺氧缺血类型

脑缺氧缺血（cerebral hypoxia-ischemia）可分为血管闭塞所致局灶性缺血，心血管系统完全衰竭所致全面缺血，以及呼吸道疾病或血压剧降所致广泛性灌注不足性缺氧等类型。局灶性脑缺血最常见原因是颅外或颅内血管栓塞或血栓生成性闭塞，使相关供血区

域内血流减低。缺血中心区血流虽常大为减少,但由于侧支血流供应,因此也很少会下降至零。灌注正常组织与缺血较重的中心区间可能有一过渡区。这种血流受到中度剥夺的组织,影像学称为**缺血半影**(ischemic penumbra),估计半影区脑细胞保持生机的时间比缺血中心区细胞长。如果血流不足情况持续存在,这种处于边缘性生机的组织也会死亡,但恢复血流,或在神经保护性药物治疗下,即可获救。对任何一位具体病人来说,半影区大小和持续时间都不得而知,也很难以现有诊断技术明确界定。近年来以神经保护药抢救半影区细胞,已成为基础和临床研究的热门课题。

脑缺血能引起临床症状和体征,严重时,5 分钟即可使高度易损神经元发生不可逆性损伤。缺血时间不断延长,发生永久性损害的概率也随之增加(图 439-8)。脑缺血持续约 6 小时以上,受累区部分或全部梗死业已构成,治疗只能限于康复性,如神经营养因子或神经移植等。缺血所致永久性脑损伤能否由临床检出,决定于受累脑组织所在部位。

心脏停搏或心室颤动使脑和全身血流速率减低至零,即可发生全面脑缺血。人类在常温状态下,全面缺血(global ischemia)持续 5~10 分钟以上,意识一般即难完全恢复。如血流终能恢复,未发生心源性死亡,选择性缺血性坏死一般发生在海马 CAI 锥体神经元中最易损的神经元,小脑 Purkinje 细胞,以及新皮质 3,5,6 层中的锥体神经元等。任何阻碍脑获得充分氧和葡萄糖供应的情况,如低氧血症,一氧化碳中毒,长时间严重低血糖等,也能造成这种损伤。心脏复苏及其他病因性长期低血压,也能引起脑梗死,特别是大动脉终末分支供血边缘区即分水岭区(watershed zones)梗死。

广泛性脑缺氧最初是引起脑功能失常,而非不可逆性脑损伤。高原反应、肺病和严重贫血所致脑缺氧,可以意识模糊、认知障碍和嗜睡等出现。永久性脑损害先以昏迷出现。$PaCO_2$ 急性改变至 <40 mmHg,或血红蛋白浓度 <7 g/dL 时,CBF 代偿性增加即感不足,临床有脑缺氧的症状和体征出现。氧合减低发生较慢,如登高和逐渐发生的贫血时,尚有可能通过不同机制取得代偿。但如缺氧仍在加重,最终代偿仍将失败。

脑缺血的神经病理学

现知脑缺血有 4 种类型的组织病理学损害。局灶性血管闭塞所致脑梗死,特征是所有细胞成分包括神经元,神经胶质,内皮细胞等都被破坏(广泛坏死)。梗死区最初看上去发白(贫血性)或为出血性(肉眼可见的淤点性出血),以后坏死组织被清除,代之以胶质瘢痕或为一腔隙。脑循环暂时中断(全面缺血),可使易损神经元发生选择性**缺血性坏死**。常规染色数小时内,生与死神经元和胶质间边缘已有组织学改变开始出现,但完全损害可能要到数日后才能充分显露。在最初 6 小时内,细胞的神经功能就已永远丧失。新影像技术检查细胞功能失常,比常规组织学方法显示的快得多。

以机械呼吸维持数日以上的脑死亡病人,最易见到**脑自溶**(cerebral autolysis)现象。它是脑组织的酶作用自体消化。大脑半球白质**髓鞘脱失**(demyelination),一般是一氧化碳中毒或其他长期中度低氧血症或脑灌注不足引起的。发生这些损害可能要经历数天,神经功能失常发生可能稍迟。发生这样的损伤后到以后神经症状出现,中间可能有一段清醒期(lucid interval)。这些损害中,神经细胞髓鞘脱失,少突胶质细胞(oligodendroglial cells)死亡。

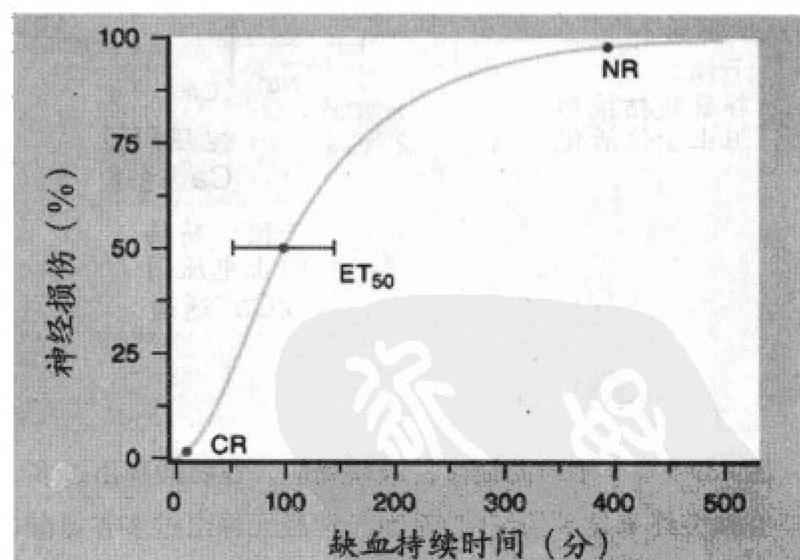


图 439-8 神经损伤度与缺血持续时间的函数关系。以灵长类脑缺血模型的神经病理数据作图。神经损害以猴类梗死大小百分数表示。CR = 可能取得完全恢复的最长缺血时间;NR = 不能恢复的最短时间;ET_{50} = 能造成 1/2 最大损伤量的缺血时间。(由 Zivin JA. Factors determining the therapeutic window for stroke. Neurology, 1998,50:599-603.)

缺血性级联反应

严重缺血时，含能丰厚的化合物数分钟内即告枯竭（图439-9）。随着能量依赖性膜泵的衰竭，神经元和胶质细胞膜除极而使 Ca^{2+} 离子得以进入。细胞内 Ca^{2+} 和其他第二信使增高，激活脂酶和蛋白酶，释出膜结合性游离脂酸，使蛋白变性。突触前末梢除极化，释放的兴奋性神经递质如谷氨酸等浓度异常增高，以致在能量供应不足的情况下，代谢需要增高。如血流能在5分钟内恢复，又未合并其他情况如高血糖症等，则这些改变是完全可逆的。随着缺血时间的延长，首先是易损神经元选择性死亡；如梗死持续数小时以上，即可发生脑梗死。如血流立即恢复，功能即可完全恢复，组织保持完好。ATP部分匮乏的组织和体内钙稳定障碍病人，药物治疗可能有益，这些药物能减少钙通过电压依赖性和神经递质依赖性离子通道的运动。还有很多其他神经保护疗法，也在动物模型中显示有效，如防止兴奋性神经递质的有害作用，抑制可使细胞死亡的很多途径，可使蛋白变性推迟的疗法等。但在卒中病人的临床实验中，迄今尚无一种疗法证实有用。

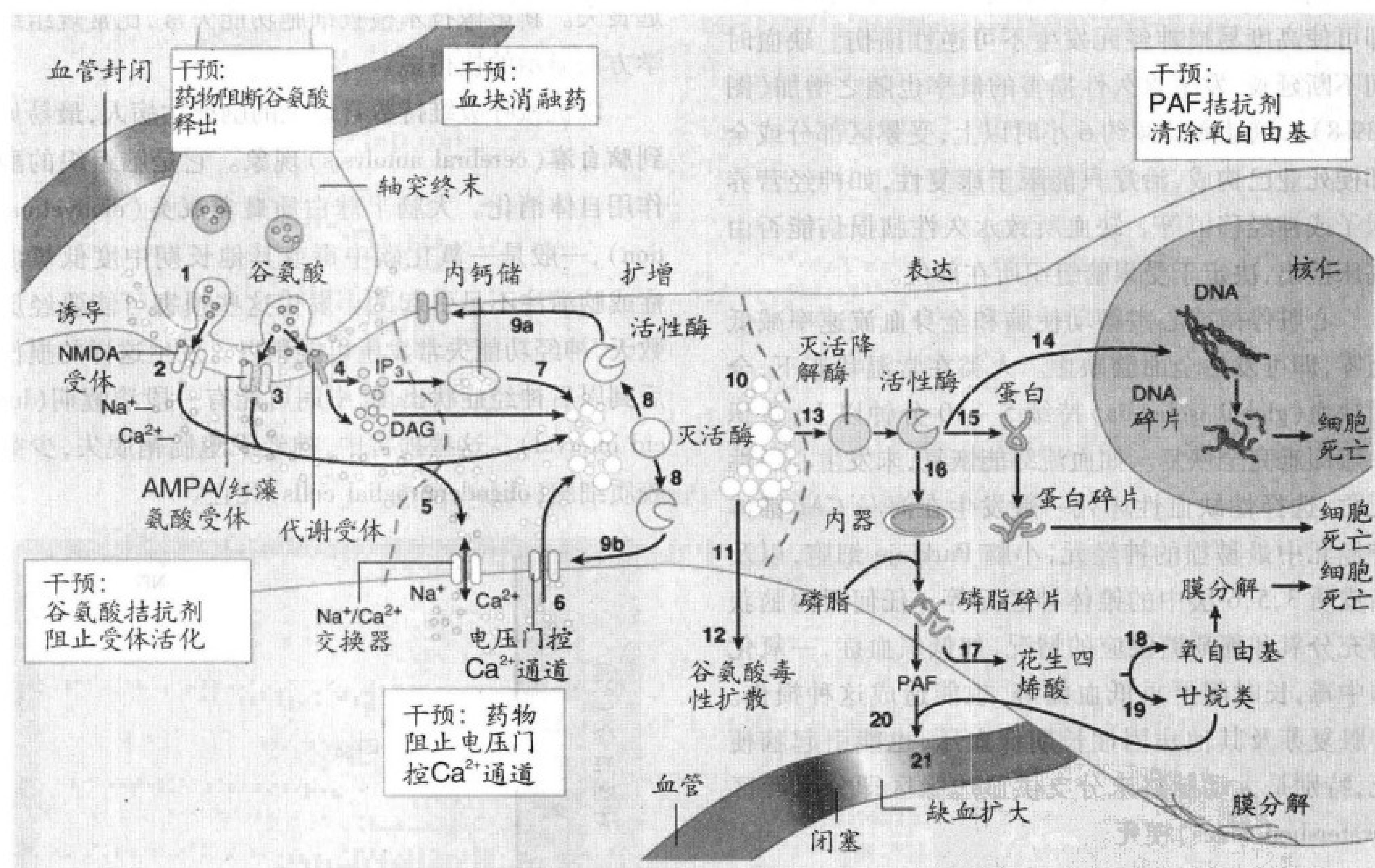


图439-9 卒中时的缺血性级联反应。谷氨酸释出过多，能通过三期过程损伤脑组织。**诱导**：血管闭塞后，神经元（如上左有轴突终末显示的细胞）缺血。神经元释出过多谷氨酸（1），激活邻近神经元上的受体（削剪）。N-甲基-D-天冬氨酸（NMDA）型谷氨酸受体（上中）打开通道，让钠和钙通过（2），AMPA/红藻氨酸谷氨酸受体打开钠通道（3），使该二离子集结异常。与此同时，促代谢受体促使肌醇三磷酸（IP_3）和二酰甘油（DAG）形成（4）。**扩增**：过多的钠激活钠－钙交换转运蛋白（5）；内钙通道（6）和 IP_3 使钙从内储备中释出（7），由此造成的钙超负荷，与过多的DAG一起使酶激活，增加对谷氨酸和其他兴奋性刺激的敏感性（9a），增加电压门控钙通道作用（9b）。钙进一步集结（10），促使谷氨酸释出（11），使中毒性级联反应扩充到其他细胞（12）。**表达**：钙激活的酶（13）使DNA（14）、蛋白质（15）和磷脂（16）降解。磷脂分解致有花生四烯酸（17）生成，此物代谢即有自由基（18）和二十烷（19）释出，前者能损伤细胞膜。二十烷与磷脂分解的另一产物活化血小板致活因子（PAF）一起，可使原先正常血管（20）封闭，缺血扩大（21）。此时细胞组分的继续破坏促使神经元死亡（22）。（由Zivin JA，Choi DW. Stroke therapy. Sci Am，1991，265：56－63.）

白细胞

近来白细胞在缺血性损害中的作用已被发现。现在提出的机制有二:(1)直接机械性阻塞和对内皮的损伤,可使微血管封闭;(2)对中枢神经系统组织的浸润和胞毒性损伤。以后即使血流恢复,但由白细胞引起的损害可能是不可逆的。

白细胞通过毛细血管时,需具很大的变形性。当它们在缺血期间被趋化物激活时,胞质硬度增加,贴附在毛细血管内皮上。灌注压减低时,白细胞就可使微循环中断。白细胞对毛细血管的这种堵塞作用,可能是**血流不再**(no-reflow)现象的主要原因,后者是指缺血期后不能完全恢复正常血流。血流恢复后本可成活的实质区,血流再灌注不足。在溶栓疗法问世前,这只是一种奇怪的实验现象,现在则可能是看似渐进性卒中(stroke-in-evolution)或看似溶栓治疗成功后神经缺失征还在加重的原因。

白细胞对血管内皮的毒性损害和经内皮向实质的迁移,都可使损伤更为加重。白细胞颗粒内容物如活性氧代谢物和膜磷脂酶的释出,则能损伤内皮细胞,不可逆性损害发生后坏死组织的清除一般也出于此。由此产生的作用则是促使内皮通透性增加,间质水肿,也使各种细胞(内皮、胶质和神经元等细胞)损伤扩增,血管收缩,产生可使白细胞贴附增加的物质。

脑出血

动脉瘤或其他血管畸形破裂所致蛛网膜下腔出血,引起化学或无菌性脑膜炎,能诱导血管痉挛,特别是构成 Willis 血管环的血管痉挛。血管痉挛足够重时,就能引起脑梗死和死亡。

脑实质出血可能相对良性。原先梗死区出血称为出血性变形(hemorrhagic transformation),不致再有功能缺失。但是原发性实质出血可以几种方式,损伤组织。大血管破裂时,进入脑组织的出血量可能很大。破裂部位远端供血区失去血液供应,发生梗死。破裂处血液入脑能对所涉组织造成创伤性损伤,实质中血液及其分解产物也会损伤脑组织。在脑实质中的管外血液,还使脑总容积增大,出血部位及其周围迅速发生的水肿又使颅内容增多,而颅腔容积是固定的,故颅内压(ICP)迅速增高,可能发生脑疝。

脑组织接触血液的生化病理改变尚未明确。高血压与脑出血关系密切。研究提示:血管壁基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase)被激活,可使血管组织降解,以后发生出血。

脑水肿

所有类型缺血和出血性卒中,最终都会使脑组织水含量病态增多(水肿),脑水肿和 ICP 增高,与聚集的水量为正相关性,有时可因水肿而使神经症候恶化,以致死于脑疝综合征。

颅腔包含脑(重约 1400 g)、血液(约 75 mL)和脑脊液(约 75 mL)。任何一项容积增加,必须伴随它项内容的减低,因为由骨构成的颅腔,大小是比较固定的。正常脑组织容积是稳定的,颅内血液和脑脊液(CSF)则此消彼长,使 ICP 保持正常。颅内容增加有限时,可由不同机制取得代偿,如 CSF 转移到颅内其他区间,静脉血流量减少,脑内正常组织间液量减低,慢性脑萎缩等。但如管外血液迅速增多,静脉回流减少,CSF 阻塞或吸收,或发生脑水肿,ICP 即可明显增高。

脑水肿(brain edema)可按病理生理和解剖情况分类。细胞内水肿亦称**胞毒性水肿**(cytotoxic edema),它是在能量依赖性膜离子泵衰竭时发生的,故 Na^+ 及其他渗透物进入细胞,并从组织间隙和血管区间吸引水分进入细胞。缺血发生后数小时,就能发生这样的改变。细胞水肿主要发生在星状细胞,但神经元、少突胶质细胞和内皮细胞亦可受累。

间质水肿亦称**血管(源)性水肿**(vasogenic edema),比胞内水肿发生迟。血脑屏障(BBB)的内皮细胞受到伤害时,血浆蛋白等大分子物得以进入脑间隙,并有由渗透压结合的水分。脑梗死后的间质水肿在卒中后进行性加剧约 3 日。受伤的内皮细胞附近和梗死区液体聚集,可使脑局部水含量增加 10%。缺血脑组织的渗透压(osmolality)由 310 mOsm 增至约 350 mOsm,细胞内聚集的水量也随之增加(正常约

为脑重的 79% ~81%)。

如在脑发生永久性损伤前脑循环已重新建立,胞内水肿即可消失,不会留下永久性后遗症。但脑容积大量增加,则可使大脑半球经小脑幕疝出,或发生小脑疝。这些综合征可使半球发生不可逆性全面缺血,或使脑干受压,脑循环失控,而使患者死于呼吸停顿。水肿诱发的 ICP 增高,一般约于卒中 3 日左右达到顶峰。故大型卒中病人如能幸存 3 日,就不致死于这次卒中。

推荐阅读

Bowman JP, Giddings FD. Strokes: An Illustrated Guide to Brain Struture, Blood Supply, and Clinical Signs. Upper Saddle River. NJ. Prentice Hall, 2003.
有关卒中的图文并茂专著。

(王贵才,唐娟利 译;宁敏磊,袁梅琴 校)



第440章
缺血性脑血管病

Justin A. Zivin

定义

缺血性卒中(ischemic strokes)是进入部分或全脑血流不足造成的。局灶性卒中通常是指某一动脉供血的脑区内血液减少出现的持续24小时以上的神经缺失征,最终是发生梗死(infarction)。卒中与短暂缺血性发作(transient ischemic attacks;TIA)的区别是:历史上TIA被人为界定为持续不到24小时的缺血性神经缺失征。现在认为几乎所有TIA都消失较快,持续存在1~2小时以上的神经缺失征,尽管临床恢复完全,但已可能伴有永久性脑损害,并常能由计算机体层摄影(CT)和磁共振成像(MRI)见到。TIA和卒中的重要区别是:缺血是否已引起脑梗死或选择性缺血性坏死,虽然在症状发生最初数小时中,未必能做出这样的鉴别,但是回头来看,往往还是很明显的。早期急性治疗可能有益。但病人是否能自动恢复,难以预测,因为只有在尚未知道症状能否自动恢复前及早治疗,才能收效。

缺血性卒中与出血性卒中(第441章)的区别是前者脑实质无血液外渗。缺血性卒中有两大类:**血栓形成**(thrombosis)和**栓塞**(embolism),是血栓造成的动脉管腔闭塞,血栓是粥样硬化斑处局部形成的,或为栓塞的血块,这类卒中在所有卒中中约占65%。心内附壁血栓或近端动脉上较大血块脱下的小片,到达下游某处,由于血管直径变小,不能继续行进而堵塞于该处。影像技术和组织病理学检查,都无法区分血栓和栓子,所以二者统归一类。另一类**小血管卒中**(small vessel strokes),即通常所称腔隙(lacune),是小动脉(arterioles)闭塞所致,在卒中中约占20%。这些卒中时的血管组织学损害传统上称为脂肪透明素病(lipohyalinosis),但它无益于这些卒中的病因鉴定。这些卒中中,有些是局部血管异常引起的,其余几乎都肯定是小栓子所致。还有约15%卒中是出血引起的(第441章)。

病理生物学

缺血性卒中的确切症状和体征,决定于血流缺失发生处。缺失病征的进展情况也有重要意义。

卒中发生模式

血管闭塞后不久,症状和体征常见波动,迅速出现改善或恶化。有些病人可能否认这点,预料症状会消失,以此延误就医,直到过去相当时间,急性治疗已无能为力。

如果症状1~2小时完全消失,就是TIA。何以会消失,现仍未详。可能是栓子消融,局部血流又恢复;也可能是血管痉挛减轻;还可能是侧支血流增加,灌注改善。

最后发生梗死的缺血性发作,起病后数小时中常有波动。但在发作早期,无法预计会发生什么。恢复过程可能戛然而止,缺陷可能已达极点或加重。任何神经缺陷持续2小时以上,即使以后完全恢复,几乎也都伴有一定程度的组织破坏。

病情稳定数小时至数日后,神经缺陷又可加重,这种恶化称为**渐进性卒中**(stroke-in-evolution)。发生机制可能是再灌注性损伤(reperfusion injury),或在该血管供血区又有新卒中发生。有些病人可能是心肌缺血、心律失常和心衰所致心排出量减低和全身性低血压引起的。渐进性卒中也可能是全身性病因造成的,如电解质紊乱,血糖异常等,最初虽以卒中加剧出现,但实际上是共患病(comorbid),不会使梗死

扩大。大型卒中时，脑水肿可因脑疝形成而使症候恶化。梗死区也能继发出血，但通常不致使神经缺陷加重，除非血液已进入无梗死范围以外脑区，或产生质块效应（mass effect）和颅内压增高。因此所谓渐进性卒中是指临床表现，而不是反映特定病理改变。

完全或非完全性卒中

闭塞血管供血区全部受到损害，称为**完全卒中**（complete stroke），这样防止卒中损害扩大的预防疗法即无何效益。如果是造成一些细胞损害（神经元丧失），而非囊样全部坏死（cystic pan-necrosis），则为**非完全性卒中**（imcomplete stroke）。这样的卒中，该血管供血区内组织还有受累风险，故应考虑预防疗法。单由临床所见，不能区分完全和非完全性卒中，特别是在卒中早期。目前对受到威胁的组织，也没有可靠诊断方法。从临床角度，往往以病人是否具有某一常见卒中综合征的全部症候还是只有某些症候，来区分完全和非完全卒中。

卒中的常见病因和发生机制

动脉粥样硬化

动脉粥样硬化（atherosclerosis）（第 66 章）是引起卒中的最常见病因。估计粥样硬化斑引起卒中的方式有三：(1)粥样硬化损害处的附壁血栓形成（mural thrombosis），血块就在该处阻塞动脉；(2)斑块溃烂或破裂，形成血块并移动，造成远端栓塞；(3)斑块内出血，阻塞动脉。卒中的临床症候视闭塞部位而定。如闭塞发生慢，有可能生成侧支供血，卒中就可避免。但如闭塞突发，就会发生卒中，损伤程度决定于闭塞血管供血区内，侧支供血能达何程度。如果侧支供血是边缘性的，通过狭窄区的血流只能维持最低需要量，则神经症候主要将取决于血压改变，血压稍有减低，就能引起卒中或 TIA。

更常见的情况是：在粥样硬化斑块的粗糙表面，形成血小板和纤维蛋白性血栓（platelet-fibrin thrombus）。血栓破裂，在血流中向远端漂浮，最终堵塞在远端较小的分支，此过程即**动脉对动脉栓塞**（arteryto-artery embolization），这些栓塞性闭塞都更易发生症状，因为较远端的终末血管没有侧支循环。所幸失去血液供养的区域较小，因此症状一般也比血管主干闭塞时轻。最常发生血管内血栓的部位是主动脉基部，颈总动脉分叉处，和椎动脉由锁骨下动脉发出处。

心源性栓子

心脏产生的栓子能栓人人体任何部位。由于正常心排出量中，约 20% 是进入脑内，因此脑是心源性栓塞的常见部位。心律失常和瓣膜与心腔结构异常，更易形成血栓，释出栓子。由心脏栓塞引起的各种卒中频度，还只有估计数字。虽然有些卒中显然是栓塞性的，有些为血栓形成性也无疑义，但一般是很难从病理上作出鉴别的。也没有一项诊断试验，可以证明血栓或栓塞来自心脏。

附壁血栓

心肌梗死可使心肌局部运动失常而诱发附壁血栓（第 69 章）。前壁心肌梗死发生血栓栓塞性卒中（thromboembolic strokes）的概率最高。酗酒和病毒感染所致心肌病（第 73 章）像任何病因性重度心衰（第 55 章）一样，也易发生附壁血栓，引起脑栓塞。有些病人的心脏附壁血栓可能释出无数小片，形成栓子冰雹，而在脑内不同部位同时构成卒中。

瓣膜性心脏病

风湿性心脏病（第 309 章）在工业化国家现已罕见，它与全身性栓子有关，特别是有二尖瓣狭窄（第 72 章）的病人。急性和亚急性感染性心内膜炎（第 310 章）能在心瓣膜上形成赘生物，以此形成栓子，进入脑循环。葡萄球菌、真菌所致心内膜炎，赘生物大，足以堵塞颅内大支动脉。感染性心内膜炎还与其他类型脑血管病有关，包括颅内出血，蛛网膜下腔出血，真菌性动脉瘤（第 441 章）等。急性期就能发生卒中，如有发热、新杂音和淤点联合出现，就应立即做血培养，并考虑进行经验性抗生素治疗。抗凝可使细菌性心内膜炎病人发生脑出血的风险增加。

非细菌性心内膜炎一般与不同类型癌症有关（第 188 章），也能形成赘生物，引起脑栓塞，形成局灶性卒中和广泛性脑病，有时是以弥散性血管内凝血病形式出现的。系统性红斑狼疮可以发生典型赘疣性（Libman-Sacks）心内膜炎，任何心瓣膜的瓣叶上都

能形成质脆的赘生物,偶亦可致脑栓塞(第280章)。

人工瓣膜病人即使口服抗凝剂(第72章),每年卒中发生率仍有1%~5%。机械瓣膜比生物瓣膜更易发生。很多研究都提示:抗凝虽能使这些病人的脑栓塞减少,但不能完全消失。

心律失常

心房颤动无论是否有心瓣膜病,都已证明是栓塞性卒中的病因,相对风险比年龄相当的对照组增加约每年5%(第59章)。所有缺血性卒中中,约15%与非瓣膜性心房颤动有关。但大多数心房颤动者从未有过卒中。卒中常甚大而为病废性,但小卒中、静寂卒中和TIA也能发生。心房颤动病人的缺血性发作,大多是左房附壁血栓的栓塞所致。慢性高血压可使与心房颤动相关的卒中风险增加。心房颤动发生后短期内,栓塞性卒中风险最高,但转复为正常窦性心律也能发生栓塞,无论是自动转复、药物转复还是电转复。

反常栓塞

颅内血管栓塞也可能来自静脉。此时栓塞物是通过不同心缺损如卵圆孔开放、房间隔缺损(第65章)或动静脉畸形而进入动脉循环的。静脉栓子进入心脏,通过右至左分流途径进入动脉循环。病因待定的急性缺血性卒中病人中,经查40%有卵圆孔开放,一般都会想到卒中是反常栓塞(paradoxical embolization)引起的。有房间隔动脉瘤和卵圆孔开放的病人,风险最高。

临床表现

临床表现归纳如表440-1。

颈内动脉

颈总动脉分叉,颈内动脉(ICA)发出处,是脑血管动脉硬化性损害最常见处。只要Willis动脉环完整,ICA封闭临床常寂静无闻。但由临床检查(见后),一般难以鉴别ICA闭塞与大脑中动脉(MCA)的类似损害。但因眼动脉是由ICA发出的,故ICA的

表440-1

缺血性卒中的临床表现

闭塞血管	临床表现
颈内动脉	同侧失明(不一) MCA综合征(见下)
大脑中动脉	对侧轻偏瘫,感觉缺失(上肢和面部最重) 表达性失语(优势半球)或病感失认和空间定向障碍(非优势半球) 对侧下象限盲
大脑前动脉	对侧轻偏瘫,感觉缺失(下肢最重)
大脑后动脉	对侧同名偏盲或上象限盲 记忆障碍
基底动脉顶部	两侧失明 失记(遗忘)
基底动脉	对侧轻偏瘫,感觉缺失 同侧延髓或小脑征
椎动脉或小脑后下动脉	同侧面部感觉缺失,共济失调,对侧轻偏瘫,感觉缺失
小脑上动脉	步态性共济失调,恶心,头昏,头痛等,发展至同侧共济失调,构音困难,凝视麻痹,对侧轻偏瘫,嗜睡

MCA=大脑中动脉。

TIA可能以短暂单眼失明出现,亦称**一过性黑矇**(amaurosis fugax)。重度ICA狭窄,特别是双侧性时,可使大脑半球灌注不足,出现MCA及其他大血管供血边缘区(分水岭区)症状,特别是合并严重低血压所致广泛性灌注不足时。

大脑前动脉

孤立性大脑前动脉(ACA)闭塞比起Willis环其他大支的卒中来说,相对少见,在所有脑梗死中只占约2%。ACA发出前交通动脉的远端闭塞时,主要症状是上运动神经元性无力,对侧下肢有皮质性感觉缺陷(疏忽)。ACA闭塞的其他表现还可出现尿失禁,精神运动性活动广泛抑制(意志缺失,abulia),皮质性运动性失语,特征是语言失去流畅性,但仍保有复述能力。还可能发生两侧闭塞,因为两条ACA发出处只隔着一小段前交通动脉,出现反常的情况很多,如两条ACA由同一部位发出。两侧损害常使病人缄默不语(mute),并因两侧额叶损害而有严重情感障碍和长期大便失禁。

大脑中动脉

大脑中动脉(MCA)属支卒中是局灶性卒中的最

常见类型,所有梗死中,约 2/3 皆出于此。MCA 干段闭塞,可使半球发生大面积破坏性梗死。最初 3～4 日发生的水肿,可使颅内压剧增以致发生脑疝。MCA 主干闭塞的典型征象是对侧无力,面和上肢感觉缺失(下肢相对保存),无力侧有同侧偏盲。病初意识抑制,凝视偏向病变侧。获得明显恢复的机遇很小。右利手者左 MCA 闭塞可致完全性失语(global aphasia),患者听不懂别人说的话,也不能说出有意义的语。非优势半球则可出现一侧疏忽,病态失认(anosognosia)(对自身缺陷浑然不觉),空间定向障碍等。

MCA 分支闭塞可致部分症候。MCA 栓子常堵塞在它的两条主要分支中的一条。上支闭塞时,对侧面部和上肢出现密集感觉运动性缺陷,而无病初的机敏性障碍。以后有些神经功能可能恢复,失语亦可减轻。优势半球下支卒中,特征是出现 Wernicke 型感觉性失语(receptive aphasia)(语言理解能力严重缺失,但说话和书写能力仍保存)。无论哪侧半球损害,都可使对侧整合感(integrated sensation)丧失,如对形态的辨认(stereognosis)(通过触觉感知物体形态和性质的能力)。更远端分支闭塞时,临床损害发生较少。

大脑后动脉

约 3/4 的人两侧大脑后动脉(PCA)都是基底动脉发出的,其余的人,大多是由基底动脉和颈内动脉(ICA)各发 1 支。也有少数人两侧 PCA 都是 ICA 发出的。因此 PCA 闭塞的相关症候很不相同。穿支(perforating branches)最常见的是引起对侧完全性感觉缺失(contralateral hemianesthesia),一切感觉消失,并有该侧的完全偏盲。但黄斑(中心)视力可能仍有,因为能从对侧 MCA 得到血液供养。患者可能发生诵读困难(dyslexia)和运算障碍(dyscalculia)。恢复常甚满意,但病初的麻木可能代之以感觉异常(paresthesias)或剧痛即 Dejerine-Roussy 综合征,为丘脑病损所致。下丘脑核受累可致偏侧投掷狂(hemiballismus),一侧肢体剧烈挥动。PCA 远端分支闭塞,引起部分症候;终末分支闭塞,能引起各种不完全性视野缺损,特点是两侧对称(可叠合)。

椎动脉和基底动脉

脑干供血阻断的特征是"交叉综合征"(crossed syndrome)即损害水平以下对侧无力和对侧与同侧选择性感觉症状,加限于损害水平的同侧运动和感觉缺陷。Weber 综合征是中脑血肿引起的同侧第 3 脑神经麻痹(动眼神经核损害)加对侧无力。

延髓血液供养主要来自椎动脉(vertebral artery),小脑后下动脉常为椎动脉的一条分支,此支闭塞,后果不一,典型表现是延髓外侧梗死(Wallenberg 综合征),约 80% 椎动脉闭塞病人是发生延髓外侧综合征,包括严重眩晕,恶心呕吐,眼震,同侧共济失调(小脑型),同侧 Horner 综合征(睑下垂,瞳孔缩小,出汗减少)等。还可发生同侧面部痛觉和温度觉缺失,对侧躯干和肢体也有这些感觉形式的缺失。以感觉症候为主,运动异常则较隐晦。一般都是部分性,完全性两侧延髓综合征罕见,故常致误诊。

基底动脉(basilar artery)供应脑干大部,闭塞可致各种综合征。主干闭塞常为致死性,因为大脑半球和人体它部的主要运动和感觉通路都密集于此,通过脑干,血液供养即来自基底动脉。基底动脉闭塞时,除两侧感觉和运动长束病征外,还有小脑功能失常,脑神经异常,四肢和延髓诸肌麻痹或无力,视力障碍和不同视野缺损,两侧小脑性共济失调,以及从正常到完全麻痹的各种感觉障碍等。也可能昏迷,或出现闭锁综合征(locked-in syndrome),除眼和眼睑外,患者不能随意移动任何物件。应向病人说明这些情况,并由眼动记录证明精神状态正常。

基底动脉不同分支闭塞,临床症候也大相径庭。由于各种神经通路在脑干相依紧密,因此即使是小量梗死,也会出现明显感觉和运动缺陷。典型表现即有运动和感觉分离的交叉综合征,除非改变是双侧性的。轻度椎基底缺血与常见病因性头晕的鉴别,有时很难(第 470 章)。但在无其他脑干症候的情况下,孤立性眩晕很少是缺血引起的。

诊断

病史为卒中部位和轻重提供最初线索,体检则能对损害部位的设想作进一步评估。再根据这些资料,提出明确的实验室检查项目。

病史

如病名所示,卒中发生一般都有明确时间。病史上最重要一点就是疑为卒中时,一定要向病人或其陪

同人员了解症状起始时间。如果是在3小时前发生的,病人就应按急诊处理,可能须做溶栓治疗。但病人也可能意识模糊,忧心忡忡,或已失语,未必能想起病状已有多长时间。因此可能要设法把症状发生与病人或陪同人员能准确认定时间的事项联系起来。病人是带着症状睡眠的吗?(从考虑急性治疗来说,必须设想症状是从病人认为自己尚在病前状态的最后时间开始的,一般就是就寝时)。如果病人看电视,可问看的什么节目。(参照报纸上电视节目介绍,即可确定起始时间)。是否要过救护车?急救人员是何时检查病人的?一般检查救护记录即能明确。

TIA和卒中,早期可能难以区分,但TIA一般在最初1~2小时内即可消失。神经缺失征迅速进展或有头痛发生,以脑出血病人发生较多(第441章)。虽然脑出血在卒中中只占约15%,但出血一般引起的症状更重,不能被否认。相形之下,小卒中或以感觉症状为主的病人,常取否定态度,因此要到很久以后,血管闭塞时,才会就医。由于缺血性卒中几乎都是无痛的,不会使病人从睡眠中惊起,常常要到清晨起床时才被发现。卒中也有一定程度的时间节律,清晨晚些时候发生最多。

查体

通过神经系统检查(第423章)启动诊断检查是符合成本效益的,也常有助于损害部位的确定。心血管检查(第46章)应侧重动脉血压的测定,两臂都须测定,以利主动脉壁夹层形成(第75章)和血管异常所致上肢运动时入脑血流减少(锁骨下动脉窃血现象)等的评估。发生卒中的最大危险因素是已有高血压。很多病人刚发卒中后,血压都会暂时增高,因此确定病人是否一直存在高血压就很重要(第63章)。就诊时血压极度增高,可能导致心衰,故须紧急处理。但如高血压只是急性卒中的暂时表现,降压过激可致低血压而使梗死扩大。检查脉搏可能发现心律失常如心房颤动,它能引起脑栓塞(第59章)。心杂音提示瓣膜损害(第72章),也能引起脑栓塞。颈动脉粥样硬化能产生血流杂音(bruits),可致栓塞和血栓性卒中。末梢血管病(第76章)可能是广泛性动脉粥样硬化的反映。

眼底检查发现视网膜有胆固醇或血小板纤维蛋白栓,提示更近端有粥样硬化病。检查网膜血管,还能发现慢性高血压和糖尿病的有关症候(动静脉交叉缺损或网膜出血,第465章)。

神经系统检查一般都能提示卒中部位和大小。如病人已有意识阻抑,则可提示两侧大脑损害或脑干损害。多发性较小卒中,可能引起痴呆。语言功能常受累及,不同类型失语对损害位置也有提示作用。检查肌力、感觉和深腱反射,提供缺失类型方面的信息,也能揭示血管损害所在位置。跖反射(Babinski征)是反映长束损害的经典项目,证明卒中所致上运动神经元损害。但在大型卒中的早期,反射可能是抑制而不是活跃的。

实验室检查

血液

全部血象(必须包括血小板计数)是对红细胞增多(第176章),血小板增多,细菌性心内膜炎(第310章)和严重贫血进行评估时必不可少的资料。血沉也是很实用的筛查项目,因为超凝状态(hypercoagulable states)(第180章)病人血沉可能加速,风湿性多肌痛(polymyalgia rheumatica)及其相关的巨细胞性动脉炎(giant cell arteritis)时,血沉也明显加速(第285章)。血糖水平必须明确,因为血糖增高和减低都能引起局灶性和完全性神经缺陷,有时类似卒中(第242章,第243章)。糖尿病可使卒中风险增加;也可以卒中为其就医症状。卒中前在作抗凝治疗的病人,应测定凝血酶原时间和部分凝血激酶时间,以确定患者是否仍在服药或已大为超量。

虽然中度高血脂症尚未证实为卒中的危险因素,但血脂极度增高与卒中关系密切。有些免疫相关病患者磷脂抗体增高。有些病人还须检查蛋白C,蛋白S,抗凝血酶Ⅲ,血黏度,血小板功能(第273章),以及淀粉样变性(第290章)和梅毒(第349章)等。

心血管检查

急性心肌梗死和新发或慢性房性心律失常病人,可以栓塞性卒中出现。就诊时须做常规心电图和心律长条记录,确定是否有心肌梗死,现在是否有心律失常。须急查超声心动图的,则只限于有心脏病史和心电图已有改变的病人;但如未发现卒中病因,特别是病人又相对年轻时,一般也须做超声心动检查。

非介入性脑影像检查

确定局灶性神经功能失常,脑影像检查(第424

章)即不可少,缺血性卒中与其他疾病一般都能由此鉴别。须与急性缺血性卒中鉴别的最重要病变是脑出血(第441章),蛛网膜下腔出血(第441章),脑肿瘤(第457章)等。

常规影像检查可由CT开始(图440-1)。非对比影像一般即能发现脑出血。表现为组织密度减低,特别是相当于神经缺失的脑区,卒中发生3~24小时,灰质和白质间分界常已消失。但是这些改变还不能提示梗死大小;缺血性卒中后3~24小时,非对比CT也可能是正常的。起病3~24小时中,密度减低不断加重,大型梗死到24小时常已一目了然。但脑干的缺血性小梗死,虽能造成重大神经功能失常,却未必能由CT检出。对比增强CT扫描很少能使急性卒中的检出率增高,但它能区分缺血性损害与某些类型的肿瘤。

CT现在是确定是否须用溶栓疗法的唯一影像检查。发现梗死区出血,就很重要,因为溶栓疗法即须排除。当然病初数小时,小出血不一定能由CT发现,但临床意义也不大。随着时间的推移,出血逐渐明显,故梗死后数小时或数周复查时即能见到。现在还不清楚,出血检出明显增多,是由于原先出血在不断增加,还是外渗血液的改变。

检查早期缺血,MRI比CT更为敏感(图440-2)。缺血发生后数分钟内,MRI系列就能发现组织或血流异常(图440-3)。但是这些组织损害的早期指征是定性的,尚未证明能预测损害最终容积和组织损害是否可逆。体内有铁磁物(ferromagnetic materials)的病人,不能做MRI;极度危重病人也常难做此检查,因为要让病人独处数分钟,不能接触。鉴别缺血和出血,MRI也难胜任,特别是在损伤早期,而此时正需对是否动用溶栓疗法做出决定。故CT仍是急性病人处理的首选影像检查。

腰椎穿刺

腰椎穿刺(lumbar puncture)不再列为卒中病人的常规检查项目,因为CT检查脑出血更为可靠(第424章)。蛛网膜下腔出血,一般也能由CT发现,但腰穿对此更为敏感,对何时开始出血也有一定提示(第441章)。蛛网膜下腔出血后,红细胞溶解,脑脊液4~6小时内黄染。确定病人是否有神经梅毒(第349章),腰穿亦不可少,当然首先应做筛查性血清试验。疑为细菌性脑膜炎(第312章)的病例,有时也须做腰穿。

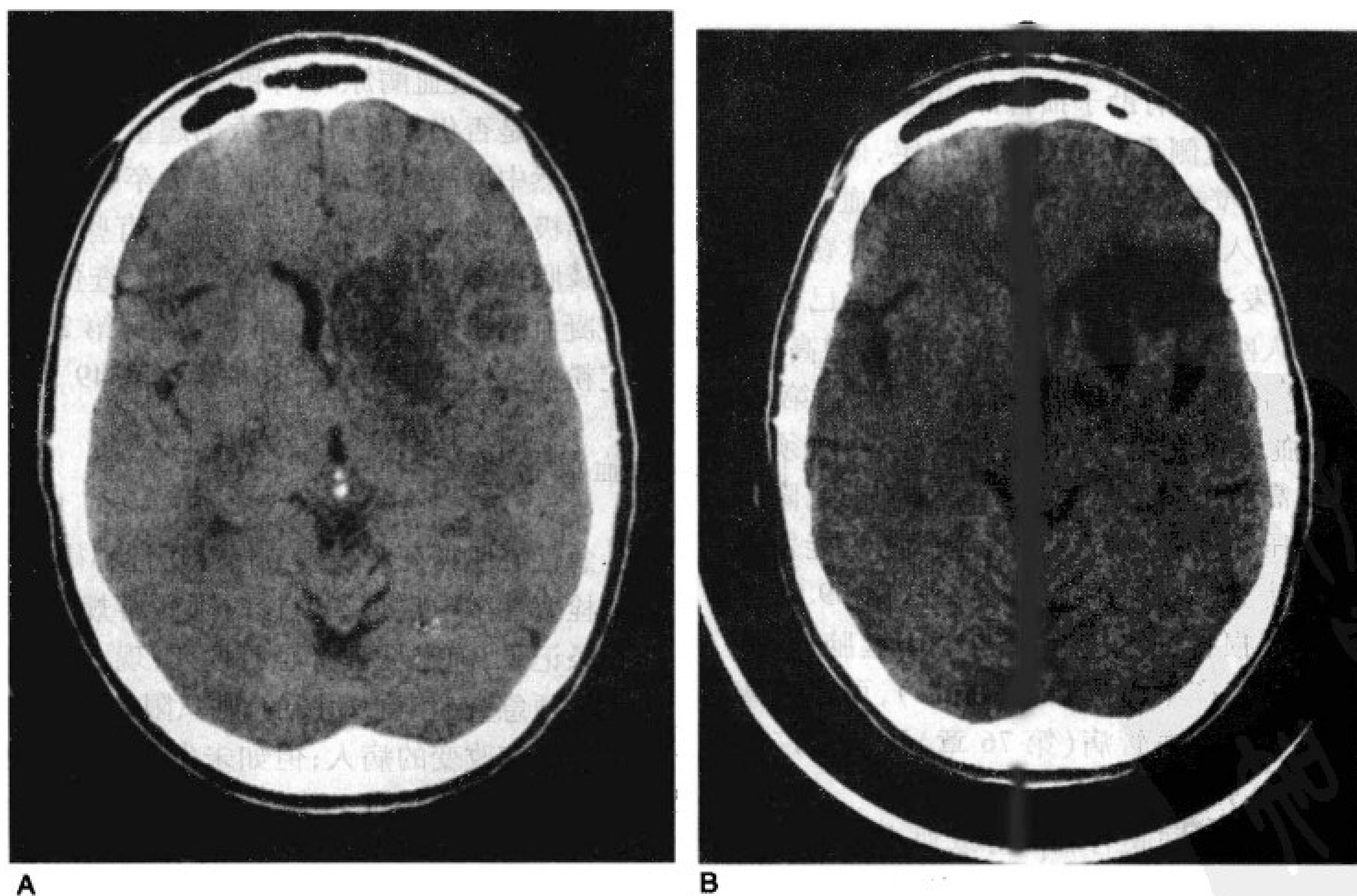


图440-1 A,左半球梗死的CT扫描,症状发生6~24小时,可见基底神经节区低密度,侧脑室额角受压。B,CT扫描显示慢性梗死1年后,可见组织萎缩和缺失。(加州斯坦福大学 Gregory W. Albers 惠赠。)

非介入性脑血管检查

超声检查能对管腔直径和血流方向与速度做出估计。提供颈动脉实时影像的B型超声和一般都由B超引导的范围闸门脉冲多普勒(range-gated pulsed Doppler)能发现血液通过狭窄管腔时的流速增高。综合多普勒频率信号位置和B超影像,就能对颅外循环情况做出非介入性检查和分析。但是这种检查技术也有缺点:(1)只能接触到锁骨和下颌骨间的颈循环(约10%病人的颈动脉是在下颌角上方分叉,超声检查就很难或无法实施);(2)附壁斑块内的钙吸收声波,使远端管壁上的斑块受到"屏蔽"或掩盖;(3)急性血栓的无回波区(echoluceny)与血液流动很难区别。由Willis环发出的颅内血管血流方向和流速,可以低频脉冲经颅多普勒检查。虽然这些方法都能用作筛查,对病人实无风险可言,但确定脑血管情况的"金标准"仍是脑血管造影。再者,超声技术对检查技师的技能依赖性很大,不同实验室里,检查结果差异很大,因此新的或可疑发现必须通过复查或其他测试以资证实。

CT和MRI血管造影已很快为人接受。较大脑血管和狭窄、动脉瘤或动静脉畸形等,都可窥悉和发现。但对小损害无敏感性,狭窄程度的评估常失之过甚。

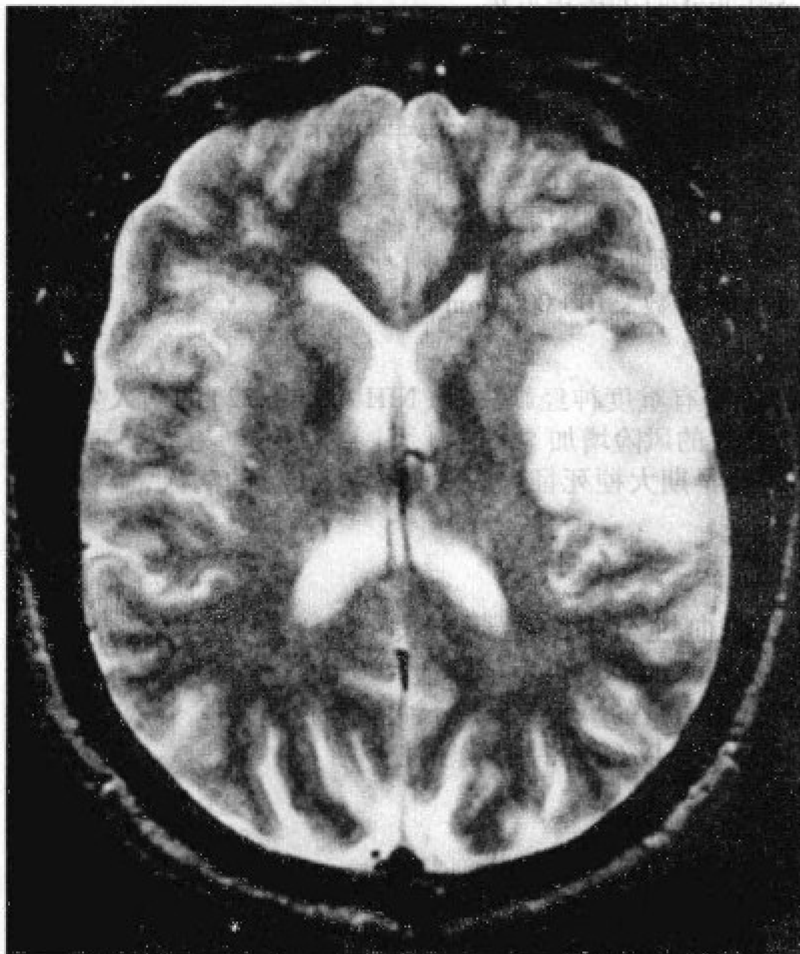


图440-2 左颈内动脉闭塞病人在右侧无力6小时后所作磁共振成像,显示早期缺血性改变。(加州斯坦福大学Gregory W. Albers惠赠。)

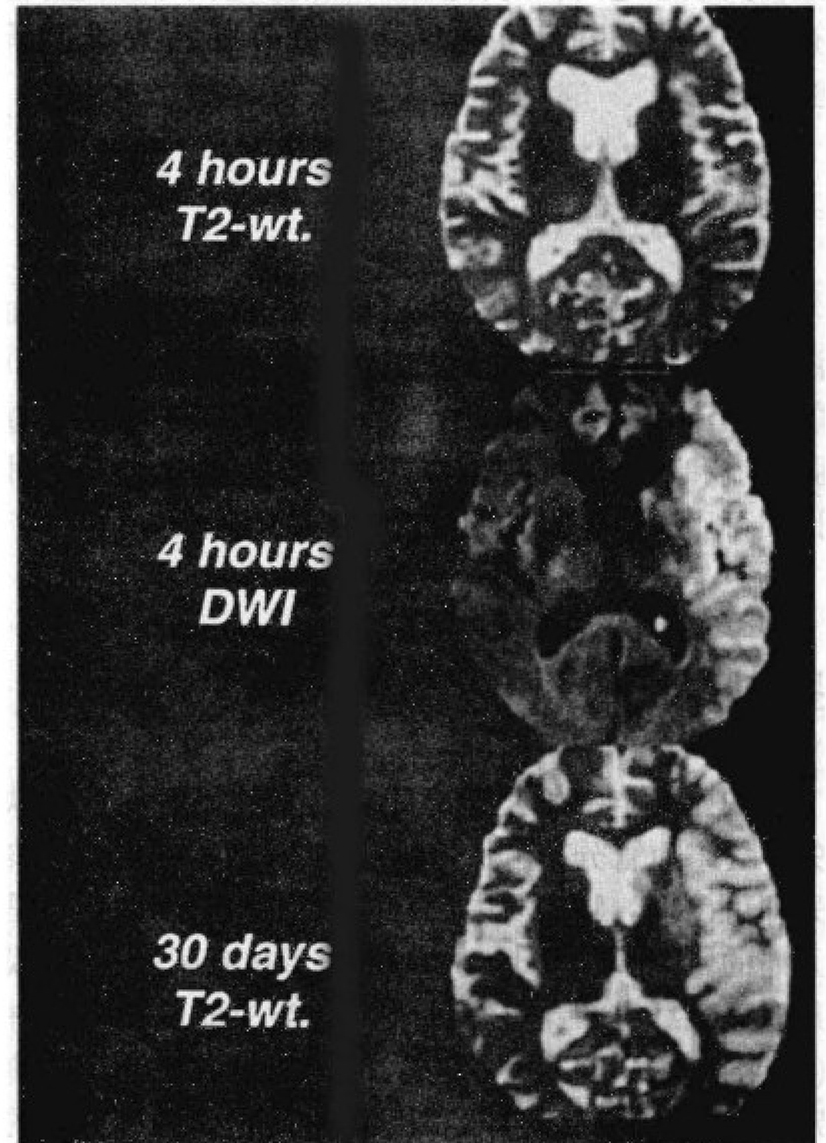


图440-3 磁共振成像(MRI)扫描显示血管闭塞早期扩散加权(DWI)MRI比常规MRI好。上,症状发生4小时后常规T2加权MRI显示正常。中,同时作的DW1可见左半球异常。下,1月后复查T2加权MRI,可见当初DW1扫描时发现的同一部位梗死。(加州斯坦福大学Gregory W. Albers惠赠。)

脑血管造影

脑血管造影(cerebral angiography)是用于疑为可由手术矫治的损害。动脉血管先出现,迟延影像则可反映静脉系统。检查时患者常做抗凝处理。由此虽能获得高质量和高分辨度的血管影像,但仍不能提供血流的定量信息。哪些病人可能受惠于颈动脉内膜切除术(carotid endarterectomy),现在还只有脑血管造影的检查得到证明。

血管造影本身也能引起卒中,造成永久性神经缺失或死亡,特别是血管组织异常的病人。损伤率各家报告不一,在设备良好的情况下,约为0.5%。血管

造影要接触电离辐射，造影剂可能发生不良反应，检查时的液体负荷，可能也是严重心脏病人难以承受的。

其他检查技术

单光子发射计算机体层摄影（SPECT）只能对血液流速做出定性评估。正电子发射体层摄影（PET）能对血流和脑代谢作出定量评估。CT 和 MRI 检查脑血流和代谢的方法也在开发中。但是还没有一种证明可用于卒中病人的处理（第 424 章）。

鉴别诊断

缺血性卒中的典型特征是突发性无痛性神经缺失。终末血管分布区血流供应丧失，数秒钟内功能丧失即可出现。脑实质中没有疼痛感受器，因此症状是无痛的，除非硬膜（dura mater）被牵拉或刺激，而硬膜是有痛觉纤维的。有一种类型的卒中即硬膜下血肿（第 431 章），可以缓慢发展，但仍能与缺血性卒中鉴别，因为血肿引起的神经缺陷发展更慢。各型肿瘤的局灶性症状和体征（第 457 章），演化过程常历时数周以上，但也有个别病例因肿瘤侵蚀血管造成出血，或挤压血管造成梗死。TIA 最初是无法与卒中鉴别，但前者一般可在 1～2 小时内消失。

还有些神经症候也可以突发性神经异常出现。偏头痛（第 428 章）伴有或不伴有先兆，可能类似 TIA 或卒中，因可伴有半球或其他局灶性神经缺失。偏头痛主要是剧烈单侧跳痛性头痛，有时有闪光盲点（scintileating scotomata）先兆（头痛前症状）。复杂偏头痛（伴有局灶性神经缺失征的偏头痛）偶可演化为真性缺血性卒中，可能是偏头痛常伴有血流减少所致。

癫痫发作（第 434 章）可与 TIA 混淆。很多发作都能引起强直（持续性）或阵挛（快速运动）性活动，或有阳性感觉现象。卒中和 TIA 可致软弱无力和感觉缺失，但无随意性运动活动。癫痫发作有时能引起这些阴性症状，特别是发作后状态时（发作未被目击）。但病人在发作后一般都能恢复到病前状态。连续观察，一般都能区分卒中和发作，但早期鉴别可能不易，须做实验室检查，特别是脑电图。少数病人（特别是有栓子的）卒中开始时可能也有过癫痫发作。

血糖增高和减低，都能引起局灶性神经缺失征（第 242 章，第 243 章）。多数患者都有糖尿病史，局灶性神经缺失征出现时，葡萄糖代谢失常已甚显著。

单由病史和临床检查，常难确定是出血性卒中还是缺血性卒中。原发性出血起病时常甚重，可以头痛出现，神经缺失证演化迅速。缺血性卒中通常是无痛的，以固定性神经缺失征出现，或以口吃（stuttering）起病，以后则波动迅速，起伏不定。但是缺血性卒中病人偶亦可有头痛。鉴别梗死与出血的唯一方法是 CT 扫描。

表 440-2

组织纤溶酶原活化剂治疗急性缺血性卒中

临床表现——局灶性神经缺失征

病人选择

- 治疗须在急性缺血性卒中症状发生后 3 小时内开始
- 治疗前应先做基础性 CT 扫描

禁忌证

- 治疗前检查有颅内出血迹象
- 疑为蛛网膜下腔出血
- 近期做过颅内手术，严重头外伤，或以前曾患卒中
- 有颅内出血史
- 治疗时血压失控：收缩压 > 185 mmHg 或舒张压 > 110 mmHg，虽经急性降压治疗仍未减低
- 卒中发生时有癫痫发作
- 活动性内出血
- 颅内肿瘤，AVM，或动脉瘤
- 已知出血素质，包括（但不限于）以下情况：
  - 口服抗凝，凝血酶原时间 > 15 秒
  - 此前 48 小时内用过肝素，就诊时活化部分凝血激酶时间延长
- 血小板计数 < 100 000/mm^3

注意

- 就诊时有重度神经缺失征（NIH 标准 > 22）的病人发生 ICH 的风险增加
- CT 有早期大梗死征（水肿或质块效应）的病人，血管闭塞可能已 > 3 小时

急性缺血性卒中的给药方案

- 剂量 0.9 mg/kg，可用至极量 ≤90 mg
- 首剂为总量的 10%，以 1 分钟静脉注入
- 其余 90% 以 60 分钟持续输注

随访

- 监护生命体征和神经状态
- 保持血压 ≤185/110 mmHg
- 抗凝和抗血小板疗法停止 24 小时

由 Activase，Genentech，Inc，South San Francisco，CA 药品说明。AVM = 动静脉畸形；CT = 计算机体层摄影；ICH = 颅内出血；NIH = 美国国立卫生研究院。

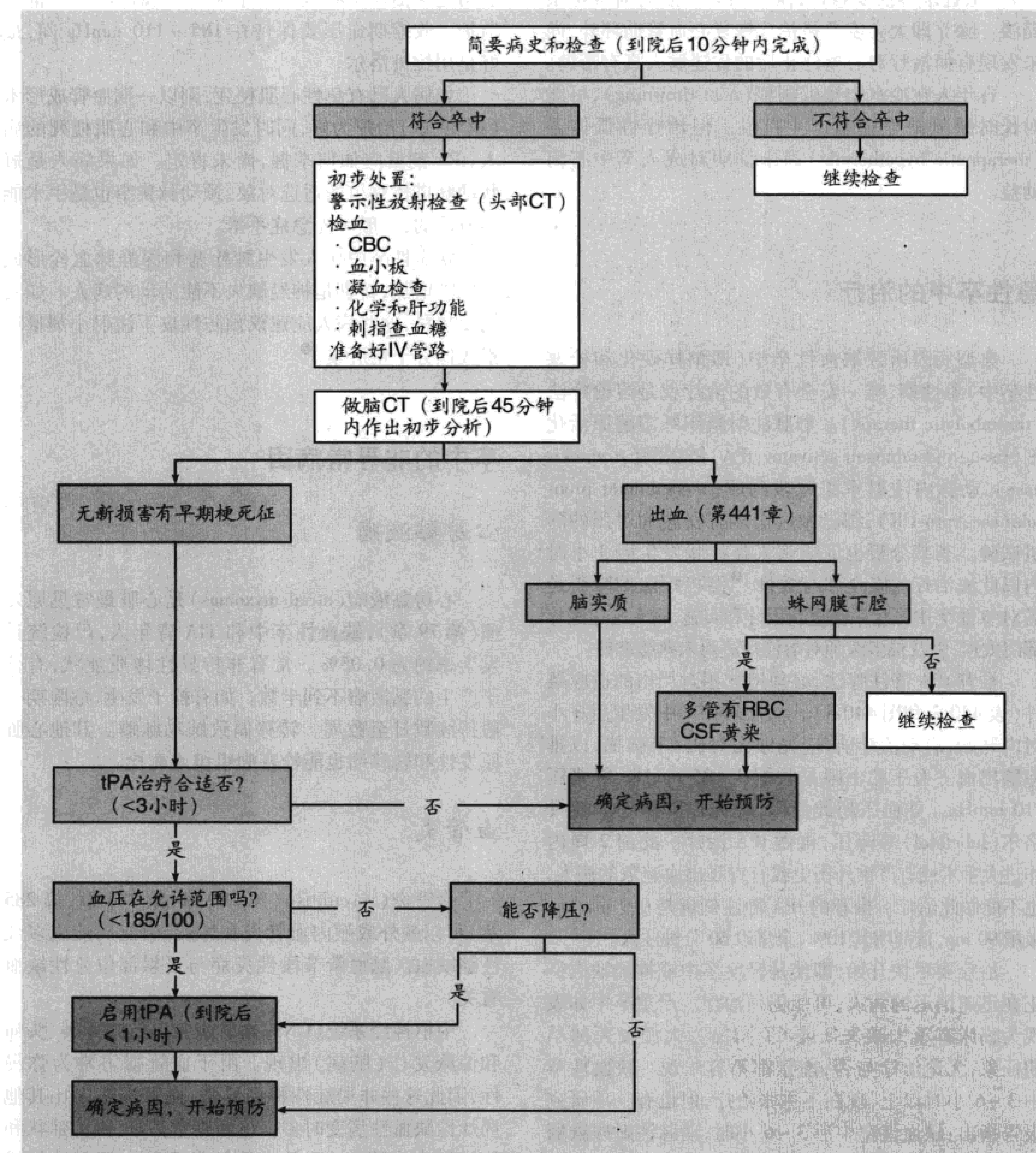


图 440-4　疑为卒中病人的紧急检查步骤。CBC = 全血细胞计数；CT = 计算机体层摄影；RBC = 红细胞；tPA = 组织纤溶酶原活化剂。

短暂全脑缺氧可致晕厥(syncope)，但无永久性后遗症发生。与此相反，长期弥漫性缺血则可发生后遗症。最常见病因是心搏停止和其他类型特重心肺衰竭。主动脉夹层形成(第 75 章)，全脑缺氧，一氧化碳中毒(第 90 章)等，也能出现类似情况。但临床上这些病变都会出现意识丧失。缺血持续 4～5 分钟以上，患者常昏迷不醒，有时演化为植物状态：脑干功能尚存，但已无皮质高级功能(第 436 章，第 437

章)。患者未再恢复意识,恢复独立功能的前景也很黯淡。除立即大力度严格治疗恢复心血管循环外,尚未发现有何治疗对心搏停止后的昏迷病人真有帮助。

青年人在冷水中接近溺毙(near-drowning),可能对长时缺氧缺血损害产生抗性。但治疗性低体温(therapeutic hypothermia)尚未证明对成人卒中有何助益。

急性卒中的治疗

典型病因所致缺血性卒中(即粥样硬化和栓塞性卒中)急性期,唯一安全有效的治疗就是溶栓疗法(thrombolytic therapy)。静脉注射组织纤溶酶原活化剂(tissue plasminogen activator;tPA)链激酶(streptokinase),动脉内注射重组尿激酶原(recombinant prourokinase;rpro-UK),都已做过很多有安慰剂对照的随机试验。荟萃分析也证明病人在症状发生后3小时内以此法治疗的安全和有效性。[1]溶栓疗法的障碍是需对急性卒中医疗系统重新设计和实施,病人送达医疗部门太迟,以及很多医师对溶栓疗法尚未熟练掌握。

推荐tPA静注疗法,必须遵守相对严格的适应条件(表440-2和图440-4)。治疗须在卒中发生后3小时内开始,启动治疗前,应先做无对比CT扫描,以排除脑出血。血压的上限是收缩压185 mmHg、舒张压110 mmHg。如血压超此上限,应先以降压药如拉贝洛尔(labetalol)等降压,再做tPA治疗。此前2周内作过大手术或有严重外伤史或有胃肠出血迹象的病人,也不能做此治疗。推荐的tPA静注剂量是0.9 mg/kg,极量90 mg,首剂用其10%,余量以60分钟注入。

治疗要尽快开始,即使是轻度卒中或神经缺失征正在迅速消退的病人,可能仍须治疗。严重卒中如表现为临床有重大缺失征或CT扫描为大型梗死的早期征象,无论治疗与否,前景都不容乐观。缺血性卒中3~6小时以上,现在不主张治疗,但也有一项研究报告指出:缺血性卒中后3~6小时,动脉注射尿激酶原,也能使病人获益。但链激酶无此效益。静脉注射tPA的非适选病人,可做动脉注射,但这种形式的治疗尚未见到对照研究报告。

不同类型肝素和华法林的抗凝疗法,多年来是临床常用处置,实非稳妥。几份大型研究(包括一份病例数在19 000以上的试验研究)都未发现缺血性卒中病人急性抗凝有何好处。卒中后第一天缺失征还在增加的渐进性卒中,常做抗凝治疗,但并无有力证据表明这样治疗是有效的。生命体征和神经状态都应监护。收缩期血压要保持在185~110 mmHg间,最好是用拉贝洛尔。

如病人已有急性心肌梗死,则以一期血管成形术(第69章)治疗为好,同时发生卒中和心肌梗死的病人,tPA剂量应如何掌握,尚未肯定。如果病人是冠状动脉搭桥移植的适选对象,颈动脉狭窄也是手术能够矫治的,一般应先急症手术。

缺血性卒中病人发生肺栓塞和深静脉血栓形成的风险增加,特别是神经缺失不能活动的病人。如无抗凝禁忌,这些病人应建议预防性皮下注射小剂量肝素或低分子量肝素。[2]

卒中的非寻常病因

心房黏液瘤

心房黏液瘤(atrial myxomas)是心脏最常见原发瘤(第79章),缺血性卒中和TIA青年人,尸检统计发生率约为0.05%。常有非特异性体质症状,有栓子产生的黏液瘤不到半数。如有栓子发生,危险期一般持续数日至数周。转移偶致脑动脉瘤。其他心脏原发性和转移瘤也能栓塞瘤组织或血栓。

血管炎

血管炎(vasculitis)(第280章,第284章,第285章)可以颅外或颅内血管炎和坏死,引起局灶或多灶性脑缺血。脑血管节段性炎症与受累部位急性缺血有关。

中枢神经系统(CNS)血管炎常以认知障碍、头痛和惊厥发作(脑病)出现。由于血管损害常为弥漫性,因此这些非局灶性神经异常,血管炎病人比其他局灶性缺血性病变时多。诊断则常甚难,因为症状和体征都非特异性。血管造影如发现脑血管有珠粒样节段性狭窄,实际上即可诊断,但已由组织学检查证实的病例,脑血管造影常仍正常。确诊须由软脑膜或皮质活检中发现典型炎症性组织病理学改变。由于炎症性改变是节段性和高度局灶性的,因此即使血管造影阳性,组织病理学检查亦可失察。

原发性CNS血管炎(第291章),Takayasu动脉炎(第75章,第284章),颞动脉炎(第285章)等,都

以很少累及外周神经系统著称。与此相反,过敏和系统性坏死性血管炎则常引起多神经病(polyneuropathies)。原发性CNS动脉炎(第284章),巨细胞动脉炎(第285章),以及与某些CNS感染有关的血管炎,开始可能即以神经异常出现,或以此为其唯一表现。

原发性CNS动脉炎可使中或青年人发生头痛及其他脑病样症状。一般是隐性发展的,也可在数月中起伏不定。少数病人可有卒中样发作。

巨细胞动脉炎(第285章)能累及体内任何中等和大管径动脉,发生在脑血管组织时,称为**颞动脉炎**(temporal arteritis),特征是全动脉炎,包括内膜增生,内弹力层破坏,中层肥厚,血栓形成等。炎症细胞浸润突出,活动性病变可见单核细胞,巨细胞,嗜酸性粒细胞及肉芽肿形成等。巨细胞动脉炎是引起缺血性卒中的最常见血管炎。颞动脉炎主要累及55岁以上病人。症状如发热,不适,体重减轻,头痛等。很多病人可能伴有符合风湿性多肌痛的体质症状,包括颌、颈、面痛和晨僵(morning stiffness)等。患者诉颞动脉处痛,血沉常在50 mm/h以上,但也非一概如此。颞浅动脉活检可以确诊,但因血管炎是节段性,因此须做多份切片送检,以免漏过典型组织病理学改变。确诊甚为重要,因为及早启用皮质类固醇疗法,可使急性缺血性失明和卒中的风险减低。治疗可在取得活检前不久开始。

Takayasu动脉炎亦称**无脉病**(pulseless disease)(第75章,第284章),为一慢性特发性炎症性病变,一般累及青年女性。主要累及血管是主动脉弓,大头臂动脉,腹主动脉等。单核细胞浸润和纤维增生可使这些血管的管腔不断变窄,进入上肢和脑的血流减少,故可致脑缺血。此病最初是从日本家族中报道的,西方国家也已发现。

肌纤维发育不良(fibromuscular dysplasia)是一种病因不明的节段性血管病(第75章,第124章)。发生率在大血管造影中不到1%。两侧ICA颅外受累常见,但颈动脉颅内部分和椎基底动脉异常则皆罕见。动脉管壁发育不良,可能包括内膜、中膜和外膜。此症还可累及肾动脉,伴有高血压,可能引起动脉瘤和头颈动脉夹层形成。诊断须做脑血管造影。治疗方面的资料还很少,血管成形术和以支架开启狭窄管腔,都是尚待证实的实验疗法。

其他类型血管炎,也是卒中的罕见病因,如Wegener氏肉芽肿病(第284章),结节病(第91章),细菌、真菌和病毒感染,脑膜血管梅毒(第349章),淋巴瘤样血管内皮瘤病(lymphomatoid angioendotheliomatosis)等。

血红蛋白病

镰状细胞性贫血(sickle cell anemia)(第171章)时,不可逆性镰变的发生,可使血液黏度增加,微血管内碎屑沉积,可致脑梗死。镰状细胞病还可使血管内膜纤维组织和肌细胞增生,使得一些中至大型脑动脉狭窄和闭塞。

卒中发生率估计不一,但在血红蛋白SS病人中,一般报道数字是8% ~17%,血红蛋白SA者中约为2%。血红蛋白SS病人初发卒中的平均年龄是8岁左右。儿童更多发生缺血性卒中。成人则以出血性卒中居多。

高黏综合征

血黏度增加,可使脑血流减少。红/白细胞、血小板和血浆蛋白水平增高时,血黏度增加。这些血液组分中任何一项显著增加,即可构成高黏(滞)综合征(hyperviscosity syndrome),引起局灶或多灶性神经功能失常,包括头痛,脑病,惊厥发作等。高黏性常见病因有真性红细胞增多(第176章)和巨球蛋白血症或多发性骨髓瘤所致副蛋白血症(paraproteinemia)(第196章)。

凝血障碍

遗传性

循环中抑制血凝的4种蛋白是蛋白C,蛋白S,抗凝血酶Ⅲ,因子Ⅴ(第78章,第180章)。但是这些蛋白缺乏时,很少引起动脉卒中,而是更多发生静脉血栓形成。蛋白C和S缺乏都是显性遗传。纯合子出生时即可发生严重并常为致死性凝血障碍。杂合子则可无超凝征象。由于外显度不全,成人中血栓形成和卒中极为罕见,因此只应对非寻常病例检查这些异常改变。抗凝血酶Ⅲ是非维生素K依赖性,在肝内合成。青年人如有复发性深静脉血栓形成或肺栓塞史,应想到这种缺乏,特别是还有类似家族史时。此症为常染色体显性遗传,外显率不全。动脉卒中罕见。

获得性

癌症和妊娠(包括产后期)都能发生超凝状态,

引起动脉和静脉血栓形成(第78章,第180章,第188章)。虽然可能有多种凝血异常存在,但尚无测试方法检出病人的卒中风险。与这些情况相关的卒中,也无任何疗法证实有益。

抗磷脂抗体

抗磷脂抗体综合征(antiphospholipid antibody syndrome)可致脑动脉和静脉梗死,特别是在青年人中(第180章)。但抗体水平与卒中风险无明显相关性。实验室检查的其他改变还有活化部分凝血激酶时间延长,梅毒VDRL试验生物学假阳性,血小板减少,抗核抗体试验阳性等。有时还与非典型偏头痛、TIA和缺血性脑病等有关。抗体与脑血栓形成关系究竟缘何而来,现仍未详。

药物引起的卒中

很多合法和违禁药物都曾与卒中相关(第30章)。甚至在用药过程中也能引起卒中。吸毒者静脉注射毒就能引起败血症和细菌性心内膜炎、真菌性动脉炎等病而发生卒中。掺入的混杂品(adulterants)颗粒可由肺内小动脉截获,引起局部动脉炎,以后发生的动静脉短路(arteriovenous shunts),估计就能使微栓子进入脑内。通过心脏各种结构性缺损和动静脉畸形发生的反常栓塞(paradoxical embolizations)也是可能的。

有些与卒中有关的药物有强烈缩血管作用,可能引起血管痉挛。有时是由于对主药的免疫反应或对所含混杂品过敏而发生脑血管炎。

非处方感冒药和鼻减充血剂中含有拟交感胺类如麻黄碱、去甲麻黄碱(苯丙醇胺)(phenylpropanolamine),苯氧唑啉(phenixazoline)等,也与缺血性卒中有关,当然更常见的是出血(第441章)。这些药物还以大剂量作为食欲抑制剂,案例报道提示大剂量尤易涉及卒中,患者往往是在初次服用这些产品后发病的。用作膳食佐料的日用草药,有些也含拟交感胺(如麻黄类),而与卒中有关(第34章)。

颈动脉夹层形成

颈动脉自发性管壁夹层形成(spontaneous dissection)是血管内膜下剖离,以后壁内血肿在剖离层间纵向延伸不同距离。内膜出血可致管腔狭窄和阻塞,中膜和外膜出血则可致假动脉瘤(pseudoaneurysm)而致破裂。夹层形成大多是自发的,但也可能与外伤有关,包括鞭样伤(whiplash)和其他牵拉性颈伤、颈部的推拿按摩等。有些病人是与肌纤维发育不良有关,有些则是各种先天性病变如Ehlers-Danlos和Marfan综合征(第276章),结节性硬化(第459章)等。发现管壁剖离有时很难,必须周密追索颈部损伤。脑血管造影偶有双腔出现,但更常见的还是管腔逐渐变细终至阻塞。MRI在流动空白效应(flow void)附近,可能见到新月形高强度肿块。有些病人以溶栓或抗凝与手术治疗,但在随机试验中,没有哪种疗法被证实确有功效。

同型半胱氨酸尿

同型半胱氨酸尿(homocystinuria)(第222章)与很多病变有关,包括眼内晶状体脱位(dislocated ocular lenses),骨畸形,精神发育迟缓(mental retardation),大、中动脉粥样硬化加速等。卒中常在20岁前发生。从尿中检出同型半胱氨酸(高半胱氨酸)是首选诊断试验。血清同型半胱氨酸轻度增高的病人,卒中风险也会增加。治疗为低甲硫氨酸(methionin)膳食,补充半胱氨酸(cysteine)和维生素B_6,可使血浆甲硫氨酸水平减低。叶酸也有助益,因为同型半胱氨酸甲基化即需此物。但同型半胱氨酸尿病人服用维生素,并未证明可使卒中风险减低。

脂肪栓塞

脂肪栓塞(第94章)大多是长骨外伤(第108章),矫形手术时的髓内操作,软组织挫伤,以及脂肪厚积处的严重外伤等的并发症。脑栓塞的临床表现视脑内受累部位而定。弥漫性栓塞可致脑病或癫痫发作,但较分散的损害则能引起局灶性神经缺失征。临床和尸检时对此症的诊断可能都有疏漏。提示本病的外周表现如眼底检查时所见淤点和脂栓。实验室检查异常有低氧血症,贫血,脂尿,凝血障碍等。胸片常能发现两侧绒毛样浸润。

空气栓塞

很多手术操作都能引起空气栓塞(air embol-

ism),特别是心脏手术,病人坐位接受神经外科手术时,也可合并此症。外伤可致气胸,空气可能以此进入肺静脉,以后塞入脑内。潜水过深上浮又太快,可使血中空气形成气泡,泵入脑循环(减压病)。动脉气栓所致皮质功能改变有癫痫发作和局灶性神经缺失。检舌可见节段性苍白区,皮肤可呈大理石样,眼底检查可见空气栓塞,迅速减压所致气压伤(barotrauma)可以减压舱(decompression chamber)治疗。

烟雾病

烟雾病(moyamoya disease)是慢性非炎症性闭塞性血管病,病因不明。此症罕见,主要见于日本人。年龄分布有二高峰,即一旬和四旬时各有一峰。诊断条件是ICA分叉处和ACA、MCA近端狭窄或闭塞;从Willis环有非同寻常的网状(吞云吐雾样)侧支动脉发出;并为两侧发生。成人的临床表现一般是出血。诊断烟雾病须做脑血管造影。尚无有效疗法。

脑静脉窦血栓形成

脑静脉窦血栓形成(thrombosis of cerebral venous sinus)可以头痛,局灶性神经缺失,惊厥发作,意识状态改变,视乳头水肿等出现。上矢状窦阻塞时,两半球隆凸处和内侧静脉引流常受阻,早期可致两下肢无力,并有感觉改变。故如发现两侧下肢无力,就须想到静脉窦血栓形成的可能。静脉闭塞比动脉闭塞更易出现惊厥发作。静脉病中,最危险的是上矢状窦闭塞,但横窦或大脑隆凸面某一大静脉阻塞,也能造成重大伤害。静脉窦闭塞大多与凝血障碍有关,常在产褥期发生,或在癌症播散时。内耳感染可使横窦封闭,即所谓**中耳炎性脑积水**(otitic hydrocephalus)。

静脉受阻的鉴别诊断可能要包括动脉卒中,但其临床表现常提示为一弥漫性病变,如单纯疱疹脑炎或脑膜炎等。诊断须发现静脉血流障碍,常规CT和MRI上如有可疑征兆,再由CT或MRI血管造影确诊;很少须做常规血管造影。据两项研究报道,急性期普通肝素●(可能还有低分子量肝素)治疗脑静脉窦血栓形成安全有效,即使静脉窦血栓形成已引起出血性梗死。口服抗凝剂应持续3~6月。

卒中和短暂缺血性发作的预防和治疗

卒中的危险因素可归纳为可变和不可变两类(表440-3)。可变类的危险因素都已充分证实,其他则否。

表 440-3

已充分证实的卒中可变危险因素

因素	患病率(%)	相对风险	治疗减低风险
高血压(按年龄分组)			38%
50岁	20	4.0	
60岁	30	3.0	
70岁	40	2.0	
80岁	55	1.4	
90岁	60	1.0	
抽烟	25	1.8	戒烟1年内减低50%,5年后回归基线
糖尿病	20	1.8~6.0	高血压糖尿病人控制血压,可使卒中风险减低。但严格控制血糖未被证明对减少卒中有利
无症状颈动脉狭窄	2~8	2.0	50%
血脂增高			
35岁以下成人	8~9	1.8	已知有冠心病者他汀类药物可使风险减低20%~30%
55岁男子	25	2.6	
65岁女子	40		
心房颤动(非瓣膜性)			
50~59岁	0.5	4.0	华法林68%
60~69岁	1.8	2.6	阿司匹林21%
70~79岁	4.8	3.3	
80~89岁	8.8	4.5	

由 Goldstein LB, Adams R, Becker K, et al. Primary prevention of ischemic stroke. Stroke, 2001, 32: 280-299.

一级预防

高血压

高血压是缺血和出血性卒中的最重要危险因素(第63章)。卒中发生率直接与收缩期和舒张期动脉压增高超过阈限水平的程度相关。更重要的是,积30年以上经验,已有肯定证据证明:控制高血压能预防卒中。●高血压病人卒中相对风险(relative risk)约比年龄相当的血压正常者高出4倍。防治目的是使收缩压减至140 mmHg以下,舒张压至90 mmHg以

下。降压治疗须因人制宜(第 63 章)。

无症状颈动脉狭窄

65 岁以上男子约 7% ~10%,女子约 5% ~7% 颈动脉狭窄 >50%,但无症状。流行病学研究提示狭窄侧无先兆卒中的发生率是每年 1% ~2%。据《*无症状颈动脉硬化研究*》,动脉直径减低 60% 以上但无溃疡形成的病人,同侧颈动脉内膜切除术对病人有利,如果能把围手术期并发症控制在 3% 以下,●因此手术医师必须十分精于此道。颈动脉成形术和安置支架的临床试验也在进行中,但是这些技术都还不能常规推荐。

心脏病

非瓣膜性心房颤动每年卒中风险是 3% ~5%,高龄,曾有 TIA 或卒中,高血压,左室功能障碍,糖尿病等,都可使风险更为增高。治疗可用华法林或阿司匹林(第 33 章,第 59 章)。●

抽烟

据流行病学研究,吸烟者卒中风险约为不吸烟者的 2 倍,但戒烟 2 ~5 年后,风险即与不吸烟者几乎相同。因此应常规建议戒烟,但戒烟可使卒中减少,尚无前瞻性研究的证实。

糖尿病

胰岛素依赖性糖尿病者的卒中相对风险高出2 ~6 倍。但以血管紧张素转化酶抑制剂严格控制高血压,可使 1 型和 2 型糖尿病人的卒中发生减少。

镰状细胞病

输血稀释异常红细胞,是防止镰状细胞病患者卒中的常用疗法。但用于预防的输血疗法,在时间和诊断技术上目前都未肯定。

血脂增高

临床试验已证明:冠心病和胆固醇水平增高病人,服用不同他汀类药物(statins),可使卒中发生减少。美国胆固醇教育(Ⅱ)提出的原则是:已知冠心病和低密度脂蛋白胆固醇水平增高的病人,应考虑他汀类治疗。●无心脏病者是否也应以他汀类预防卒中,尚在研究中。

肥胖

有迹象提示男子腹部肥胖和女子肥胖及体重增加,是卒中的独立危险因素。因此超重者应建议减肥,但减肥并未证明可使卒中风险减低。

激素疗法

绝经后激素替代疗法已发现可使卒中风险增加。●但对素称健康的低危病人来说,卒中的绝对风险还是很低的。

荟萃分析提示:口服避孕药的妇女,卒中相对风险增加,但绝对风险很小。妇女抽烟,有高血压或糖尿病,偏头痛,或曾有血栓栓塞性病变发生,如口服避孕药,也可使卒中风险增加。

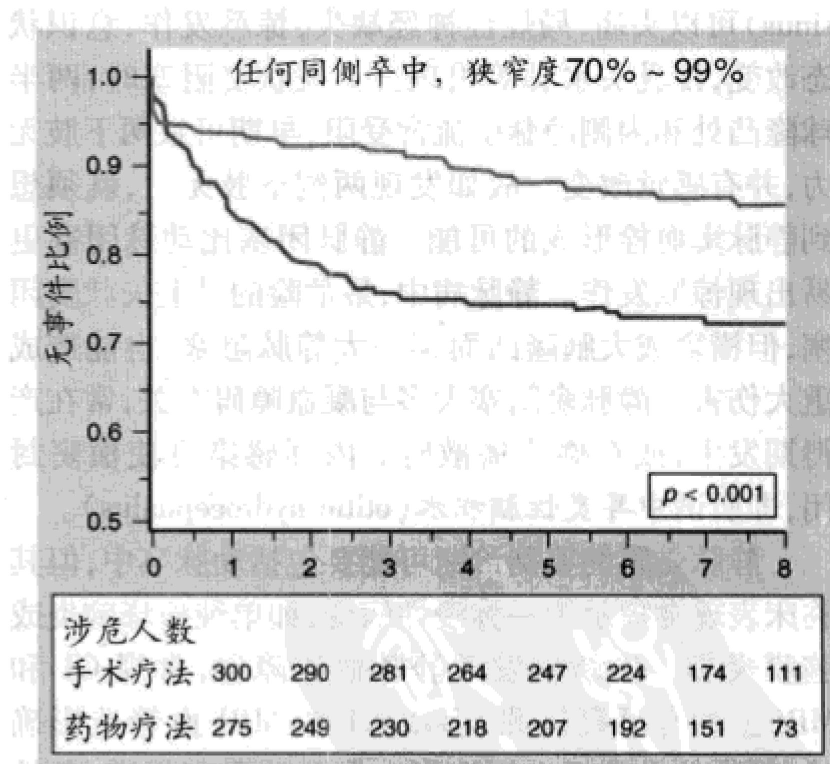


图 440-5 同侧动脉内膜切除术后无同侧卒中病人比例与时间函数(年)的关系。药物治疗组病人进入随机研究后短期卒中发生较少,但不出数月,手术治疗组同侧卒中发生也减少,由此所获收益至少可以持续到治疗后 8 年。(由 Barnet HJM, Taylor DW, Eliasziw M, et al. The North American Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. N Engl J Med, 1998, 339: 1415 - 1425.)

已有卒中或短暂缺血性发作病人的二级预防

过去曾有卒中或TIA病人,如无禁忌证,所有减低卒中风险的一级预防措施,都可推荐,还要考虑一些特异性药物和手术治疗的问题。

药物疗法

已知血管病者服用阿司匹林及其他抗血小板剂,可使非致死性卒中机遇比(odds)减低31%(第33章)。有过卒中的病人如无禁忌证,都应服用一种抗血小板剂以减少卒中再发的风险。●但阿司匹林的最适剂量仍未确定,现用剂量每日从50~1300 mg不等。氯吡格雷(clopidogrel)或阿司匹林+双嘧达莫(dipyridamole)可能比阿司匹林更加安全有效,但费用也高出很多,与单用阿司匹林相比,绝对获益不大。并无证据表明抗凝药预防卒中比抗血小板剂好,发生脑出血的风险则已超过预防缺血性卒中的潜在好处。

手术

1991年,北美颈动脉内膜切除术协作组证明:此举可使狭窄度70%~99%的有症状(即曾有TIA或非病废性卒中)的颈内动脉狭窄病人,同侧卒中2年中累计发生率从26%减至9%(图440-5)。这个协作组以后又证明:狭窄度50%~70%的有症状病人,手术治疗者5年内发生同侧卒中的16%,而药物治疗组是22%。有狭窄症状的病人,单由药物治疗收效较好的,不到50%。有症状的颈动脉狭窄病人,能由动脉内膜切除术获益的在50%以上,高度狭窄但未完全封闭的病人,受益更多,手术并发症设定为6%以下。●

转归和康复

在急性卒中专科病房接受治疗的病人,死亡较少,更多都能出院回家,3个月后恢复独立生活的可能也较大。大多数临床研究都表明:约15%缺血性卒中病人在最初3个月内死亡。死亡的直接原因是脑肿胀所致脑疝形成和卒中直接相关的神经功能失常。卒中数日后死亡和不是与神经功能失常直接相关的死亡,一般是由于肺栓塞或肺炎。大规模群体研究大多报告:卒中幸存者中,约20%须长期监管,其余33~50%也带有相当病废。卒中是美国成人病废的最常见原因。功能恢复大多是在第1个月内,但1年中还有可能慢慢得到一些改善。卒中病人远期最常见死亡原因是心肌梗死。

A级论证文献

❶Albers GW, Amarenco P, Easton JD, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. Chest, 2001, 119:300S-320S.
抗血栓形成的溶栓疗法治疗缺血性卒中。

❷Adams HP, Brott TG, Crowell RM, et al. Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. Stroke, 1994, 25:1901-1914.
美国心脏协会卒中顾问组写作组为卫生人员提出的急性缺血性卒中处理原则。

❸de Bruijn SF, Stam J. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. Stroke, 1999, 30:484-488.
低分子量肝素抗凝疗法治疗脑静脉窦血栓形成的随机安慰剂对照试验。

❹Joint National Committee. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med, 1997, 157:2413-2446.
美国高血压联合委员会就高血压预防、发现、评估和治疗提出的第6份专题报告。

❺Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. JAMA, 1995, 273:1421-1428.
无症状颈动脉粥样硬化研究组有关动脉内膜切除术治疗无症状颈动脉狭窄的报告。

❻Albers GW, Dalen JE, Laupacis A, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Chest, 2001, 119(Suppl 1):194s-206s.

心房颤动的抗凝疗法。

❼Grundy SM, Becker D, Clark CT, et al. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel Ⅲ)。Circulation, 2003, 106:3413-3421.
美国胆固醇教育项目专家组有关成人血胆固醇增高的检测、评估和治疗的专题报告。

❽Lemaitre RN, Heckbert SR, Psaty PM, et al. Hormone replacement therapy and associated risk of stroke in postmenopausal women. Arch Intern Med, 2002, 162:1954-1960.
绝经后妇女激素替代疗法的相关卒中风险。

❾Barnet HJM, Taylor DW, Eliasziw M, et al. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. N Engl J Med, 1998, 339:1415-1425.
北美显症性颈动脉狭窄协作组有关颈动脉内膜切除术治疗中至重度狭窄病例的疗效报道。

推荐阅读

Adams HA, Jr, Adams RJ, Brott T, et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke. Stroke, 2003, 34. 1056-1083.
急性缺血性卒中病人的早期治疗原则，本文继续强调唯一 A 类治疗方法就是 tPA 静脉注射，起病后尽快给予，用药前实验室检查要尽量减少，以争取治疗时机。

Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE, et al. Guidelines for carotid endarterectomy. Circulation, 1998, 97:501-509.
本文从循证医学角度，推荐颈动脉内膜切除术预防缺血性卒中。

Broderick JP, Hacke W. Treatment of acute ischemic stroke: Part 1: Recanalization strategies. Circulation, 2002, 106:1563-1569.
急性缺血性卒中的溶栓治疗。

Goldstein LB, Adams R, Becker K, et al. Primary prevention of ischemic stroke. Stroke, 2001, 32:280-299.
美国心脏协会就缺血性卒中的一级预防提出的指导原则。

Johnston SC. Clinical practice: Transient ischemic attack. N Engl J Med, 2002, 347:1687-1692.
临床所见短暂缺血性发作的病例评述。

Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, et al. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update: Consensus panel guide to comprehensice risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular disease. American Heart Association Science Advisory and Coordnating Committee. Circulation, 2002, 106:388-391.
美国心脏协会为心血管病和卒中的一级预防提出的指导意见。

Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al. Analysis of pooled data from the randomized controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. Lancet, 2003, 361:107-116.
颈动脉内膜切除术对狭窄度 50% ~69% 的有症状病人有一定好处。狭窄度≥70% 的有症状病人，收益最大，但接近封闭的有症状病例，短期收益为边缘性，长期效益尚未明确。

Smith WS, Johnston SC, Skalabrin EJ, et al. Spinal manipulative therapy is an independent risk factor for vertebral artery dissection. Neurology, 2003, 60:1424-1428.
脊柱推拿按摩法即使控制了颈痛，也是一项独立危险因素(可能发生椎动脉夹层形成)。

(王贵才，唐娟利 译；这敏磊，袁梅琴 校)

第441章

脑血管出血

Justin A. Zivin

所有卒中中,约15%是颅内出血。出血性卒中可能是广泛性的(血液进入蛛网膜下腔或脑室间隙),也可能是局灶性的(即脑实质内出血)。颅内出血中,约2/3主要是蛛网膜下腔出血,约1/3是脑内出血。蛛网膜下腔出血一般是脑室或脑表面或其附近血管破裂所致(如动脉瘤,血管畸形),出血主要进入脑脊液(CSF)腔。脑出血最常见原因是脑实质内动脉破裂(如高血压性出血,血管畸形),但不致延及CSF腔。两种类型出血性卒中病死率都高,决定于卒中亚型和部位。处理当以预防为主,因为由出血引起的脑损伤,尚无足够有效的治疗方法。

蛛网膜下腔出血

流行病学

美国每年约有蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage)新病例3万人,主要发生在青年人中。男女相当,但美国黑人发生率可能比白人高出一倍。动脉瘤破裂是非外伤性蛛网膜下腔出血的最常见病因。诊断影像学的进步已使颅内动脉瘤的发现增加,但多数病例还是在破裂后发现的。

危险因素包括抽烟,酗酒,吸毒,苯丙醇胺(phenylpropanolamine),还有其他拟交感神经药。虽然高血压作为缺血性卒中危险因素一事,已被充分认定,但是非恶性高血压与蛛网膜下腔出血的关系,仍未充分明确。一般人口中高血压发生率的减少,并未伴有蛛网膜下腔出血发生率的下降。

病理生物学

蛛网膜下腔出血的主要原因是动脉瘤和动静脉畸形(AVM),但外伤也能引起蛛网膜下腔出血(第431章)。罕见原因还有血管炎,中枢神经系统(CNS)肿瘤(第457章),血液病如血友病、弥散性血管内凝血病、血小板减少性紫癜等。

临床表现

蛛网膜下腔出血的典型症状是发生极快的剧烈头痛,患者一般都称是“生平最重的头痛”,有时伴有颈部强直(第428章)。动脉瘤逐渐扩张或发生警示性渗出时,可能引起局灶性或广泛性头痛的前驱性症候。前驱性头痛常甚重,可能伴有恶心呕吐,并可有脑膜刺激症候。

动脉血压常增高,体温一般也增高,特别是出血后最初数日,因为蛛网膜下腔血产物能造成化学性脑膜炎。约半数病例有暂时性意识改变,特别是颅内压超过脑平均动脉压时。患者可能昏迷数日,决定于动脉瘤部位和出血量。

急性蛛网膜下腔出血引起脑膜刺激;颈项强直和畏光可能须经数小时才会出现。眼底检查可见高度局限性的亮红色视网膜前出血,即玻璃体膜下出血(subhyaloid hemorrhage),估计是颅内压增高,视网膜静脉压增加,血液沿视神经鞘剖离所致。局灶性神经功能失常一般不是突出征象,除非有一动脉瘤压迫脑表面组织,血液喷出直接涌入临床表现确切的脑区,或以后又发生血管痉挛。

实验室检查

患者应做全血细胞计数(包括血小板)和凝血时间测定,以了解是否存在感染和凝血异常。还须做电解质分析,留作基数,以利以后并发症的发现。此后患者应立即进行计算机体层摄影(CT)扫描。起病

24 小时内扫描常能见到符合出血的高信号衰减区；如蛛网膜下腔有血，90%以上病人都能在底池（basal cisterns）内发现。到起病 48 小时，CT 检查的敏感性已减至约 75%，常规磁共振成像（MRI）系列（或 T2 加权扫描）不如 CT 敏感。

CT 扫描所见蛛网膜下腔出血部位，能提示出血来源。底池、脑裂和半球间隙高信号衰减常提示囊状动脉瘤破裂，如脑隆凸或表层实质中血液浓度较高，则更符合 AVM 和真菌性动脉瘤破裂。大量血液进入蛛网膜下腔，以后更易引起血管痉挛。对比增强 CT 扫描可能有助于 AVM 和某些大型动脉瘤的鉴定。

心电图检查可见 T 波高耸或倒置，U 波增宽。这些异常改变和以后出现的心律失常，已被归咎于循环中儿茶酚胺增多所致多灶性心肌坏死。

如 CT 扫描正常，而蛛网膜下腔出血的疑点仍很强烈，腰椎穿刺常能诊断。创伤性腰穿（即针头穿入椎管前壁静脉丛中血管）时，以后留取的各管中红细胞数在逐渐减少，而蛛网膜下腔出血时各管红细胞数是较为稳定的。如为血性液体，应取一份 CSF 立即离心，观察上清液是否有高铁血红素（hematin）或发黄（xanthochromia）。CSF 中红细胞数小时后即开始溶解，故离心的上清液发红。约 10 小时后，由于血红蛋白转化为胆红素，液体即稍发黄。开放性 CSF 压力一般增高，并可保持多日。第 1 天所取 CSF 样中，白细胞数符合正常循环中白/红细胞比（约 1:1000）。蛛网膜下腔有血或其分解产物，就能引起化学性脑膜炎，此时 CSF 样本中多形核和单核细胞数增加度比红细胞相对为多。出血后不久，CSF 葡萄糖浓度一般正常，及至发生化学性脑膜炎，葡萄糖水平就会下降，偶可 <40 mg/dL。蛛网膜下腔出血后，CSF 中蛋白含量常增高，符合被血液污染（一般比值是每 1000 红细胞为蛋白 1 mg/dL）。

脑血管造影（cerebral angiography）仍是鉴认蛛网膜下腔出血的确诊性检查项目。高度怀疑动脉瘤破裂所致蛛网膜下腔出血时，是否和何时需做脑血管造影，应由手术考虑决定。如仍存疑，应做血管造影，不要迟延。因为很多病人脑动脉瘤是多发的，颈动脉和椎动脉系统都应做血管造影。初期脑血管造影约 20%病例未发现出血来源，这些病人估计预后极佳，每年出血复发率只有 1% ~2%。未发现出血来源，可能是由于动脉瘤已被血块封闭；或破裂的动脉瘤很小；也可能是浅表静脉血管瘤；或为脊髓动脉瘤或 AVM 所致。起病时如有背痛或局限于脊髓的神经病征，应注意追查出血是否来自脊髓。如初期血管造影阴性，也未发现其他出血线索，一般数周内还可再做脑血管造影，MRI 或 CT（必要时加对比剂）可能也有帮助。

内科并发症

蛛网膜下腔出血后，如病人未立即死亡，可能发生一些神经并发症。有些是蛛网膜下腔有血所致，其他要考虑的如同一动脉瘤再出血，脑血管痉挛及其缺血影响，CSF 通道受阻所致脑积水，还有癫痫发作等。非神经性并发症有心脏和电解质异常。

再出血

动脉瘤破裂如未立即修复，可能再次破裂。如发生新的头痛，或神经病征加剧，提示再次破裂，只有复查 CT 或腰穿发现蛛网膜下腔有新的血液，才能诊断。动脉瘤性蛛网膜下腔出血的病人中，约 30%在第 1 个月内再次出血，再发率以初次出血后 2 周内最高。动脉瘤未修复病人，初次出血幸存 1 个月以上，以后每年再出血率约 2% ~3%。

血管痉挛

动脉瘤性蛛网膜下腔出血病人死亡和病废的常见原因是脑血管痉挛（cerebral vasospasm）。脑底血管变窄，血流减少，故如血管痉挛严重，就可能在痉挛远端发生脑梗死。发生痉挛的血管常与开始引起出血的血管不同。据报道，蛛网膜下腔出血病人中，有血管痉挛的达 75%，约 30%血管痉挛有迟发性神经缺损征。血管痉挛一般是出血后第 3 ~14 日间发生的，但也可迟至蛛网膜下腔出血后 3 周。Willis 环动脉及其主支分支是常见的痉挛始发部位，以后较远端动脉也被累及。CT 扫描所见底池内的血量和位置，与血管痉挛的发生率和部位相当。脑血管痉挛发生机制现仍未详。

脑血管造影是诊断血管痉挛的最好方法，可见染料色柱变细。其他诊断方法如经颅多普勒超声（TCD）和磁共振血管造影，应用也在增多。TCD 特异性高，但敏感性不如血管造影。

脑积水

蛛网膜下腔出血后，约 2/3 病人 3 天内出现急性

脑积水(acute hydrocephalus)。这是由于CSF出路在第4脑室水平和静脉窦内衬Pacchioni颗粒(即蛛网膜粒〈granulationes arachnoideae〉)受阻所致。有些情况可使脑积水发生风险增加,即年龄增大,高血压史,脑室内出血,局灶性神经征,意识清醒度减低,低钠血症等。蛛网膜下腔出血后1月内,约60%病例出现慢性脑室增大,但常无症状。对脑积水已提出几种治疗方法,包括反复腰穿和安置分流等,但疗效皆待证实。

癫痫发作

蛛网膜下腔出血后不久,约15% ~90%病例有癫痫发作(seizures)。据信是出血进入新皮质所致皮质损害或与血管痉挛相关缺血性坏死有关。但发生持续性癫痫的很少。预防性抗惊厥疗法未见功效。

非神经并发症

蛛网膜下腔出血能引起心脏并发症。急性期病人心电图检查可能很像急性心肌梗死的改变(第69章)。典型表现是跨越心包的T波深倒置。欲证实确有心肌损害,须做适当生物标志物测定,复查心电图。

低钠血症(hyponatremia)是蛛网膜下腔出血后最常见的电解质改变(第112章)。约25%病人失钠,但一般都属轻度。尿钠增多(natriuresis)据信是抗利尿激素水平失当所致(第238章),但此说尚未证实。低钠血症本身就能使意识减低,发生惊厥,但要区分低钠血症与引起这些神经症候的其他因素影响常非易事。

特异病因及其治疗和预后

囊状动脉瘤

囊状或浆果样动脉瘤在所有颅内动脉瘤中约占80% ~90%,为Willis环上动脉或其主要分支上向外突出的薄壁囊袋,85%都位于分支处(图441-1)。由于局部软弱,中膜变性,故内膜向外突出,只有外膜覆盖。囊状动脉瘤可能是扫描或死于其他病因患者尸检时的意外发现,但有症状的病人,囊袋逐渐增大,最终破裂。

囊状动脉瘤很少在儿童中发现,蛛网膜下腔出血随年龄增长而增多,因此先天性管壁缺损要经过一定时间才能发展为动脉瘤,似乎是很明显的。尸检时Willis环正常动脉中层有肌肉和弹性组织先天性缺陷的达80%。估计这些缺陷在动脉膨胀性血压作用下,逐渐变性。约15%动脉瘤为多发性。由于动脉瘤性蛛网膜下腔出血发生率是每10 000人中1例,可知大多数囊状动脉瘤是不致破裂的。

已知有动脉瘤的病人,约10% ~20%有家族史。与颅内囊状动脉瘤有关的疾病有多囊性肾病(第127章),Marfan和Ehlers-Danlos综合征(第276章),纤维肌肉发育不良(第75章),弹性假黄瘤(第276章),系统性红斑狼疮(第280章),镰状细胞贫血(第171章)等。家族中如有2人以上发现动脉瘤,其他成员也应建议筛查。

由于动脉瘤的自然历程很不一致,而各种介入性检查技术的风险－获益比又未明确,因此观察等待有时可能是最佳选择。但是无警示症候动脉瘤也可破裂,这种不确定性对某些病人和医生来说也是难以接受的。药物治疗可使破裂时间推迟,但不能修复损害。

动脉瘤夹手术无疑能防止再出血,但手术指征从未由设计合理的研究得到明确。倾向于药物疗法的因素是年龄较老,预期寿命减低,伴有其他内科病,动脉瘤小而无症状等。反之,倾向手术治疗的因素则是比较年轻,过去动脉瘤未破,有动脉瘤破裂的家族史,大型动脉瘤,有症状的动脉瘤,观察到动脉瘤尚在增长等。

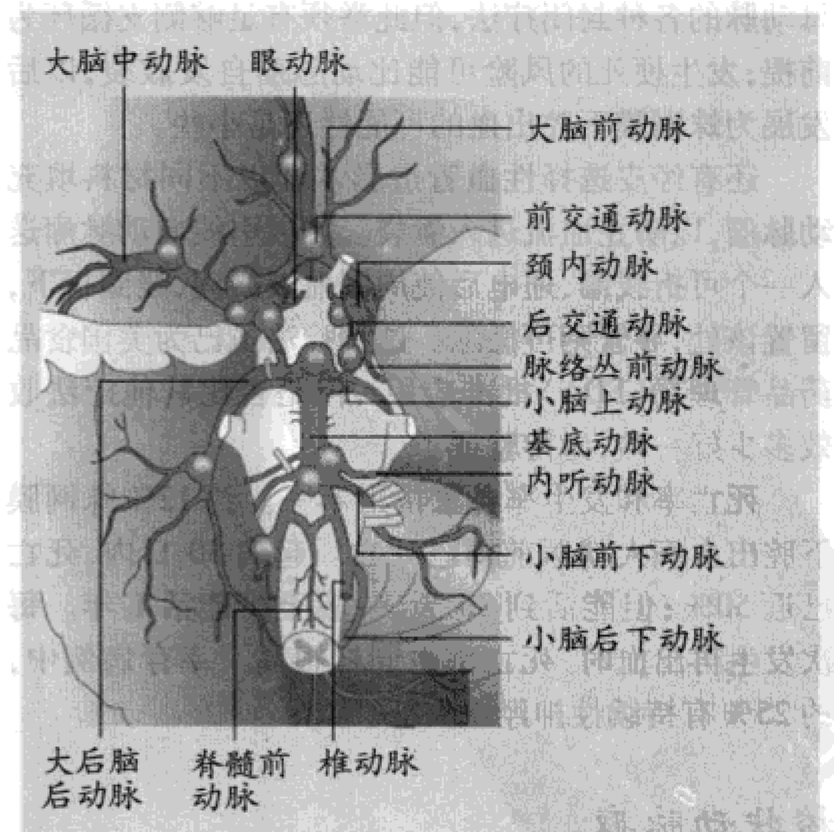


图441-1 发生囊状动脉瘤的典型部位是脑下面动脉分叉处。

药物治疗的最佳方案尚未肯定。动脉瘤破裂时，药物治疗的目的是减少再出血和脑血管痉挛风险，手术干预前防止其他内科并发症的发生。一般性支持疗法要通过卧床休息、镇痛剂（减轻头痛）和必要时轻度镇静，使病人安静下来。大便软化剂可减少大便用力。高血压也应适当治疗，但不可操之过急（第440章），因为血压高也可能出于正常代偿机制，特别是慢性高血压病人，降压过甚可使梗死发展。急性蛛网膜下腔出血时，调整血压是否有益，尚无肯定结论。

抗纤溶药如氨甲环酸（tranexamic acid）和ε-氨基己酸（EACA）已用于动脉瘤出血处的封闭。遗憾的是很多研究都提示：持续出血的任何减轻，都要付出梗死发生率增加的代价，得不偿失。

蛛网膜下腔出血的唯一实用药物疗法是电压调节性钙通道拮抗剂尼莫地平（nimodipine）。本品虽不能使血管痉挛的发生减少，但尼莫地平 60 mg 口服 4 小时 1 次共 21 日，可使脑梗死减少约 1/3。❶

手术目的是把动脉瘤分隔在循环外，或减低囊状膨胀对周邻组织的压迫。但任何形式的手术时机都难确定。很多外科医师主张一旦发生蛛网膜下腔出血，就应尽快手术。由于尚未见到设计合理的临床试验报告，又考虑到动脉瘤和病人情况的不确定性，因此还很难提出治疗指导意见。开放性手术如在囊颈处以小夹钳闭，而血管本身仍保持血流通畅。极大的动脉瘤已无法使囊袋与母血管分开，有时可以不同类型材料包覆囊袋，防其破裂和增长。间接处理法如对母动脉的各种封闭疗法，但此举须有足够侧支循环为前提；发生梗死的风险可能比动脉瘤自发破裂，以后发展为蛛网膜下腔出血的可能性还是小些。

还有经皮选择性血管造影术即以不同材料填充动脉瘤，以防止血流进入囊袋。如以引线向动脉瘤送入一个可折线圈，通电后使周围血液凝固，线圈折下，留置该处，导管则可撤除。这种疗法虽已为美国食品药品管理局（FDA）批准应用，但是否比其他疗法收效多少好一些，尚待验证。

死亡率和发生率各家报道不一。约 12% 蛛网膜下腔出血病人就医前即已死亡。起病 30 日内，死亡已近 50%；但能活到 30 天，一般至少能活 1 年。每次发生再出血时，死亡率也同样很高。幸存病例中，约 25% 有持续性神经缺失征。

梭状动脉瘤

所谓梭状动脉瘤（fusiform aneurysm），是指大动脉与粥样硬化有关的延伸扩张（膨胀）。一般发生在基底动脉，但广泛性动脉硬化和高血压病人，亦可累及大脑内、中、前动脉。动脉瘤不断扩张，迂曲，从而可能引起神经功能失常，以压迫周邻组织最为常见。瘤内可能形成血栓，栓入远端即可引起缺血性卒中。基底动脉扩张性动脉瘤常压迫脑神经，引起面瘫（Ⅴ），一侧面痉挛（Ⅶ），耳聋和眩晕（Ⅷ）。梭状动脉瘤可能类似垂体和鞍上质块性损害，或小脑桥脑角肿瘤。梭状动脉瘤很少破溃，而一旦破溃则很难手术治疗，因为它们的形态和僵硬的瘤壁一般不易钳夹，故常须完全封闭。

真菌性动脉瘤

感染性栓子一般来自受到感染的心瓣膜（第310章），可能堵塞在脑动脉的某一远端分支，引起小片梗死或微脓肿（microabcesses）。未立即破裂的动脉，可能发生动脉炎和真菌性动脉瘤（mycotic aneurysms），也称脓毒性动脉瘤。此瘤常为多发性，出现在脑动脉远端部分。发生破裂的可达 10%，非介入性影像检查也能发现这些损害，确诊仍须血管造影，不过这是否能列为血管造影的指征，仍有争议。除须治疗内在感染外，其他治疗皆未肯定。

脑血管畸形

脑血管畸形（cerebrovascular malformations）一般是由血管的组织学表现和涉及神经实质界定的。最常见的就是 AVM，它有一个由发育异常的血管构成的中心（核区），有供血动脉，还有引流的静脉。中心灶区里，动脉与静脉直接相连，中间没有毛细血管，因而形成低阻抗、高流速的旁路，最终将使供血动脉扩张，引流静脉管壁肥厚。典型动脉造影为引流静脉的早现。但其核心部分一般不涉及神经组织，AVM 出血一般都发生在这里。

另一最常见损害是海绵状畸形即海绵状血管瘤（cavernous angioma），由通常已被栓塞的窦状小血管构成。血流通过这些血管时流速很慢，因此很难由血管造影发现。但它们也不易出血，损害中也无神经组织介入。海绵状 AVM 常伴有静脉畸形，它由小静脉构成，由正常脑实质分开。较小的静脉管道引流到一扩张的静脉干，最终汇入脑的大静脉和窦。典型血管

造影改变是静脉后端的“海蛇头”(caput medusa)征。这些畸形都很易由CT发现,但都很少发生出血。

脑静脉曲张(cerebral varix)是单支扩张的静脉,很少引起临床症状。毛细血管扩张(telangiectasis)亦称毛细血管畸形,是一团扩大的毛细血管,周围是正常脑实质。这些损害都太小,常规影像检查难以窥悉,尸检时偶以淤点形式被发现。为良性损害,很少出血。

所有卒中中约1%和脑出血中约10%是血管畸形引起的。AVM的患病率约0.5%,发生出血的,每年每10万人中约1~3例。虽有家族性病例报道,但甚罕见。

临床表现

似无症状的血管畸形发现正在增多,部分是由非特异性头痛的脑影像检查发现的,约50% AVM以颅内出血出现,其次是以癫痫发作出现,其余是以进行性神经功能障碍为首发症状。出血是AVM最可怕的并发症,死亡率10%~15%。但与AVM有关的发病率和死亡率,仍稍低于动脉瘤。出血常在年届20~40岁时出现,出血前先有高血压的不多。急性再出血平均约6%~7%。此后5年中,再发率每年约2%,再以后每年1%~2%。再出血率将持续终生,一个有AVM出血的青年人,有生之年发生出血性病废或死亡的概率是50%~60%。

AVM出血能进入蛛网膜下腔,脑实质,或脑室系统。局灶性神经改变决定于出血轻重和受累脑实质所在部位。AVM出血后发生脑血管痉挛的,比动脉瘤出血后少。

有AVM的病人,约30%以癫痫发作出现,但常为局灶性。也能发生与此无关的局灶性神经缺失,可能是血管内血栓形成所致,也可能是通过动静脉瘘把血流由正常脑组织带走。

诊断

出血时,非增强CT扫描可能见到出血,但出血部位不是原发性颅内出血或动脉瘤破裂的常见部位。对比增强CT扫描可见供血动脉和引流静脉明显增强。MRIT1或T2加权信号排放也能确诊。但血管造影仍是鉴定AVM及其大小、大致形态、供血动脉及引流静脉的可靠方法。由于AVM偶为多发性,并可伴有囊状动脉瘤,因此即使只是发现一侧颈动脉充血,也须做4条血管造影。颅外和对侧动脉偶亦可为颅内AVM供血,这也是分析血管造影时所须考虑的。

治疗

未破裂AVM,由于部位、大小、形态不一,预后亦难评估。又因各种治疗AVM的方法安全性和疗效都未明确,因此也无法提出指导性治疗原则。

以癫痫发作或头痛出现的AVM如未破裂,常考虑保守疗法,特别是55~60岁以上病人。此法治疗强调控制高血压,抗惊厥剂控制发作,不用抗凝剂等。

如AVM破裂,病人已由出血恢复,治疗目的有二,即完全切除AVM,避免神经功能失常的加剧。切除可望根治,重要的是必须清除残余的异常血管,因为它们也会发生出血,特别是流出减少使剩余反常血管组织内灌注压增高时。关键性区域如靠近语言中枢的脑区做此手术,危险性更大。

治疗选项有AVM手术切除,供血动脉栓塞,放射诱导性血栓形成等。有些病例可以兼而用之。开始一般是以股动脉血管造影术途径,对损害做选择性栓塞,意在减少通过AVM的血流量。也可分期实施,使损害逐渐减少。栓塞疗法的风险是栓人物可能逸出AVM,封堵正常血管。

立体定向放射手术(stereotactic radiosurgery)能清除AVM,但只有小损害收效满意。此法治疗收效较迟,因为异常血管术后是逐渐缩皱的。

还可以显微手术技术,直接手术处置。如AVM甚大,常分期进行,减少邻区血流,以后手术更为方便。如术后血管造影显示已无残余AVM,即可认为手术成功。但长期封闭率如何,尚不得而知,出血复发再次沟通也是可能的。

原发性脑出血

原发性非创伤性脑出血(primary nontraumatic intracerebral hemorrhage)即不是由缺血性损伤引起的出血,主要是控制不良的慢性高血压(第63章)引起的。其次是血管畸形破裂或淀粉样血管病。出血素

表 441-1

脑出血病因、诊断方法和特征

病因	主要诊断方法	特征
高血压	临床病史	高血压失控,血管变性致使小动脉破裂
淀粉样变血管病	临床病史	中、小动脉破裂,有 β-淀粉样蛋白沉积,以脑叶出血出现,见于70岁以上老人
动静脉畸形	MRI 或血管造影	连接动脉和静脉的异常小血管破裂
颅内动脉瘤	MRI 或血管造影	中等动脉囊状扩张破裂,常与蛛网膜下腔出血有关
海绵状血管瘤	MRI 或血管造影	有结缔组织掺和的毛细血管样异常血管破裂
静脉血管瘤	MRI 或血管造影	小静脉异常扩张和破裂
静脉窦血栓形成	MRI 或血管造影	出血性静脉梗死所致
颅内肿瘤	MRI 或血管造影	血管丰富的肿瘤内发生的坏死和出血
凝血病	临床病史	出血最常见于抗凝和溶栓治疗时
血管炎	血清学和脑脊液中标志物,脑活检	中、小动脉破裂,并有炎症和变性
可卡因和乙醇滥用	临床病史	可能潜含血管异常
出血变形	CT	脑梗死区由于血脑屏障的缺血性损害所致出血

仿 Qureshi AI, Tuhrim S, Broderick JP, et al. Spontaneous intracerebral hemorrhage, N Engl J Med, 2001, 344: 1450 – 1460.

质(bleeding diathesis)和某些药物滥用也能引起脑出血(表 441-1)。

流行病学

美国约 10% ~15% 卒中和约 80% 颅内出血是原发性脑出血造成的。平均年发生率约 50 000 例。在卒中各亚型中,脑出血的死亡率最高,约 60% 患者在第 1 年内死亡。黑人的原发性脑出血风险比白人约高出 40%。世界各地脑出血发生率每百万人口中从 10 ~40 例不等,日本最高。男子经年龄校正的发生率约比女子高出 50%。和缺血性卒中一样,工业化国家的发生率也在随着高血压的减少而下降。

病理生物学

原发性脑出血一般发生在凝固的血流大汇集区(彩页 7 图 441-2),最常发生出血的是中膜和平滑肌变性已很突出的动脉分支处或其附近的动脉。数周后由于吞噬作用,血液被缓渐清除,数月后,只留下由含铁血黄素的巨噬细胞围成的萎陷小腔。破入脑室,进入蛛网膜下腔时,常为大出血。血块周围脑实质迅速发生水肿。虽然出血能破坏局部脑组织,但组织学检查提示主要改变是正常脑组织错位,血液沿纤维束穿行。血肿周围仍有可活和可救助的神经组织。

发生脑出血的最重要危险因素是高血压,特别是 55 岁以下的人,抽烟者,降压药服用不规律的人。长期饮酒过多,也能使脑出血的风险增加。血清胆固醇浓度低(<160 mg/dL)作为危险因素的作用,还不是很肯定。

高血压与脑内不同区域的出血有关,特别是外囊 – 壳,内囊 – 丘脑,中央脑桥,小脑等处(图 441-3)。还有数量较少的出血,发生在皮质下白质,特别是颞叶、额叶和枕叶等处。

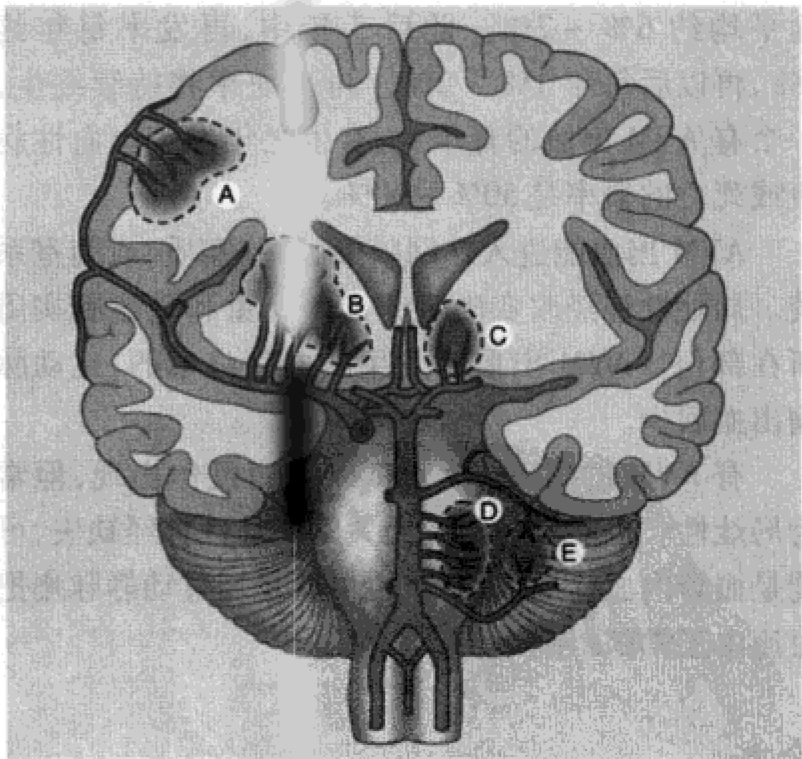


图 441-3 脑出血的典型部位和来源。出血最常见于大脑各叶,来自大脑前、中、后动脉皮质穿支(A);基底神经节,来自大脑中动脉豆纹升支(B);丘脑,来自大脑后动脉丘脑膝状升支(C);脑桥,来自基底动脉旁正中支(D);以及小脑,来自小脑后下、前下和上动脉穿支(E)。(由 Qureshi AI, Tuhrim S, Broderick JP, et al. Spontaneous intracerebral hemorrhage, N Engl J Med, 2001, 344: 1450 – 1460.)

有证据(特别是来自CT系列扫描的证据)表明：很多病人出血开始后很多小时中,血肿仍在增大。但到损害已达足够大小,可使组织压增高时,就能起到压塞作用。

淀粉样(嗜刚果红性)血管病是病理诊断,一般见于55岁以上的人。此病与广泛性淀粉样变性无关,偶为遗传性,引起多发性小出血。常见于Alzheimer病(第433章)患者脑中,与非高血压性出血有关,出血部位也是大脑半球非寻常性脑区。中小动脉的中膜和外膜有淀粉样物沉积,化学性质与Alzheimer斑块相似。

抗凝、溶栓和各种血液病(第177章~第179章)等,都与脑出血有关。华法林抗凝达常规强度(即国际规范比〈INR〉2.5~4.5),即可使很多易致卒中病人发生颅内出血的风险每年增加近1%(第33章)。这比类似病人未做抗凝治疗时高出约7~10倍。发生这种出血时,平均死亡率约60%。提示危险因素有高龄,曾患缺血性卒中,高血压,抗凝强度等。

急性心肌梗死(第69章)和卒中(第440章)溶栓疗法时最可怕的并发症就是脑出血。卒中症状出现后3小时内应用组织型纤溶酶原活化剂(tissue-type plasminogen activator;tPA),发生脑出血的风险是6.5%,而安慰剂组是0.5%;发生出血的病人中,50%病例死亡。但在适当病例中,tPA治疗的总体好处依然存在,因为出血风险虽在增加,仍非缺血性卒中境况的改善所能比拟(第440章)。

脑出血还可见于白血病(第193章),真性红细胞增多(第176章),血小板减少(第177章),血友病(第178章)及其他凝血异常,感染和非感染性血管炎,颅内肿瘤,静脉血栓形成等情况。滥用各种拟交感神经药和可卡因病人也能发生脑出血(第30章)。

临床表现

脑出血引起的神经异常,与由缺血性卒中所致者并无不同(第440章),因为二者都以神经组织破坏为其神经功能异常的基础。具体症候与损害发生部位有关。由于脑出血部位常与缺血性卒中不同,发生典型神经缺失症候的,也比缺血性卒中时多(表441-2)。脑出血可因出血继续进行而增长,而缺血性损害的大小在血管闭塞后一般不致发生改变,因此脑出血时神经缺失征不断加剧,直至到达顶点,而缺血性卒中在卒中初期后可能波动或保持稳定。开始神经机敏的病人,脑出血后约1/4病人意识水平下降。

颅内出血的4个典型部位各有典型症候。**大片壳出血**发生后数分钟到数小时内,即陷于昏睡或昏迷境地,并有对侧无力(包括面部)和对侧偏盲与凝视麻痹(眼向出血侧偏移)。**小脑出血**最初不会累及脑干,早期意识仍然清醒。可能以枕部头痛为初发症状。并常有步态失稳,共济失调,恶心呕吐等,后者可甚重而反复发生。还可见到各种异常眼动。病初无力并不突出,但随着病情的进展和脑干的受压,局灶性或双侧性无力与昏迷常迅速发生。进一步恶化可能为脑疝形成:小脑组织向下经枕骨大孔或向上经幕疝出;CSF流通受阻,可致脑积水。继续出血或组织肿胀,造成严重脑干损害,可使病人迅速死亡。**丘脑出血**较少见,病人意识丧失发生较快,幸存者常有对侧轻偏瘫,感觉缺失,同侧偏盲。**脑桥出血**曾认为都会发生昏迷(第436章),现代影像学检查已发现较小出血不致使人死亡。严重脑桥出血时,患者昏迷,瞳孔极小但仍有反应。眼前庭反应丧失常甚早,起病时即有呕吐,这些病人一般都有四肢麻痹和两侧伸展体姿,还可能发生"闭锁"症候(第436章)。

脑叶出血,淀粉样血管病(amyloid angiopathy)比高血压时更为典型,一般是从大脑半球灰质和白质交接处发生的,脑出血中,约1/3是此型出血,常见度与壳出血不相上下。临床表现视出血部位而定。患者多已高龄,因为淀粉样血管病和高血压都以老人居多。非特异性症状如头痛,恶心,呕吐等,发生频度也许与高血压出血时相似,但程度要轻些。昏迷和惊厥发作都不常见,可能是由于这类出血都较小,又发生在皮质下白质。

诊断

单由临床表现,脑出血与其他类型卒中常难以鉴别。诊断检查首选无对比CT扫描(图441-4),可见出血区的密度增高,有时伴有反映梗死的密度减低。原发性脑实质出血常表现为均一性密度增高和质块效应(即正常组织偏离常位),而出血性梗死则在典型密度增高(即血液)区中,还有密度减低区(即梗死)散在。

MRI所见决定于成像确切程序和出血新旧。但MRI诊断出血的敏感性和特异性仍未明了,特别是有

表 441-2

常见高血压性脑出血的临床症候

临床	出血部位			
	壳	丘脑	脑桥	小脑
意识丧失	较后	较后	早期	晚期
轻偏瘫	有	有	四肢麻痹	晚期
感觉改变	有	有	有	晚期
偏盲	有	有	无	无
瞳孔				
大小	正常	小	小	正常
反应	有	有或无	有或无	有
凝视轻瘫				
大小	对侧,有时同侧	对侧	同侧	同侧
热量反应	有	有	否	有或无
眼向下偏斜	有	无	无	
眼球浮动	无	无	有时	有时
步态丧失	无	无	有	有
呕吐	偶见	偶见	常见	严重

梗死存在时。MRI 能发现小损害,特别是颅后窝的,在 CT 扫描之上,但损害多大程度上是出血,多大程度是灌注不足所致,则难以肯定。检查急性出血,无需脑血管造影,但以后仍须做出检查,确定是否存在动脉瘤或 AVM,以考虑进一步治疗问题。

治疗

急性脑实质出血的常用内科处理是支持疗法,初期主要保持气道通畅,给氧,营养,预防和治疗继发并发症等。小量临床试验发现药物治疗包括皮质类固醇,甘油,血液稀释等,疗效皆未得到证明。皮质类固醇还可使发生感染性并发症的风险增加。最佳血压治疗也未肯定,但缺血性梗死时血压过度增高和脑灌注减低的一般处理原则,也应适用(第 440 章)。颅内压增高应如何处理,尚无公认方案;渗透疗法、通气过度和神经肌肉麻痹等,皆无效益。液体治疗仍应保持血容量正常,液体限制和扩容都未证实有效。惊厥发作对危重病人特别有害,应予治疗,虽然尚无随机试验可资证实。保持正常体温理论上合适,因为发热会加速组织破坏。

脑出血的手术治疗是尽可能多和尽可能快地清除血块。手术时最好还能解决出血的基础病因(如 AVM),防止脑积水。但为数不多的小量随机试验,并未为脑出血的手术疗法提供明显的合理依据。小脑出血病人由于脑干受压或脑室阻塞所致脑积水而使神经病征不断恶化时,清除血块或切除部分小脑,可能有益,但是也没有证据表明确实需要这样的治疗,因为这样的病人也是可能自行恢复的。

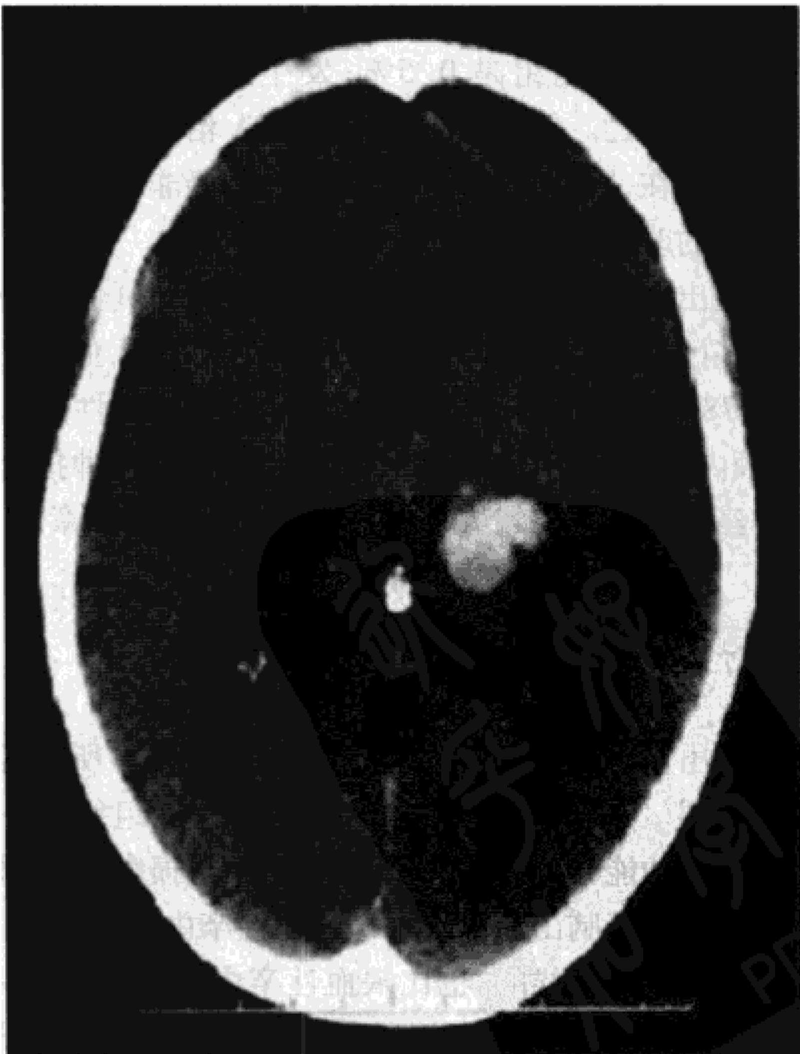


图 441-4 脑实质出血累及左丘脑和内囊后部的 CT 扫描。(加州斯坦福大学 Gregory W. Albers 惠赠)

预后

近来报道的病例系列中,30日病死率平均30%~50%。早期死亡大多是出血对神经系统的直接影响;出血严重程度(如出血量和向脑室发展)和神经功能水平,是转归不良的最佳提示。幕上出血<30 mL,很少死亡,除非位于丘脑。长期不同程度恢复的预后与同等程度脑梗死相当或更好。脑出血复发风险尚未充分研究,但在今后数年中,再次出血的风险至少可达25%。通过适当治疗可使脑出血风险减低。控制轻至中度高血压,可使出血性风险减低1/3~1/2(第63章)。

高血压脑病

定义

高血压脑病(hypertensive encephalopathy)一般认为是与恶性高血压有关的中枢神经系统改变(第63章)。恶性高血压一般认为是血压持续增高,舒张压>130 mmHg,收缩压>200 mmHg。眼底改变包括视乳头水肿,网膜线状出血或血管外絮状渗出。高血压性脑病的典型特征是发展迅速的重度高血压,伴有头痛,恶心,呕吐,视力改变,惊厥发作,意识模糊,木僵,终至昏迷。局灶性神经病征也常见。

病理生物学

高血压脑病发生机制仍未明了。病理改变包括脑内紫癜,视网膜出血,视乳头水肿,肾小球纤维蛋白样小动脉损害等。弥漫性纤维蛋白性坏死和小动脉血栓性封闭可致微梗死和淤点样出血,并由这些改变引起远端缺血。血栓栓塞性前毛细血管周围环形出血,是镜下所见高血压脑病的典型损害。多发性密集淤点可能与血肿相似。

临床表现和诊断

高血压脑病可见于任何病因性高血压和任何年龄的病人。最常见症状是剧烈头痛。恶心,呕吐,视力障碍,头晕等也都常见。还可发生意识模糊,木僵,甚至昏迷和全身性惊厥。重度高血压时视网膜也常有改变,一般是出血和视乳头水肿,但也可能以小动脉狭窄为唯一表现。由于此症没有堪称特异的表现,故由排除法诊断。

肾衰竭病人也能发生尿毒症性脑病(第117章)。尿毒症(uremia)可使意识状态发生改变,并有惊厥发作,可能很难与高血压脑病鉴别。但尿毒症常有代谢性酸中毒和水中毒,据此即可与高血压脑病鉴别,而透析矫治尿毒症,也有助于病情的认识。

高血压脑病鉴别诊断上还须考虑的其他并发症有出血与缺血性卒中。但卒中时神经病征都很突出,高血压脑病则以意识状态的改变为特征。梗阻性脑积水(第457章)、脑肿瘤(第457章)和硬膜下血肿(第431章)等所致颅内压增高时,也可使血压增高,脉搏徐缓,但不致发生脑病,血压也不会增高过甚。

治疗

治疗须立即开始,但降压要有节制,以防下降过甚(第63章)。惊厥病人静脉注射地西泮(diazepam),发作一般即可中止。子痫病人(第253章)常用苯妥钠或硫酸镁,主要是由于它们对胎儿的呼吸抑制作用可能比其他药物小。如能及时分娩,收效尤佳。

A 级论证文献

❶Allen GS, Ahn HS, Preziosi TJ, et al. Cerebral arterial spasm——a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. N Engl J Med, 1983, 308:619-624.
尼莫地平治疗蛛网膜下腔出血时脑血管痉挛的对照试验。

推荐阅读

Bederson JB, Awad IA, Wiebers DO, et al. Recommendations for management of patients with unruptured intracranial aneurysms. Circulation, 2000, 102:2300 - 2308.

美国心脏协会以循证原则，为颅内未破裂动脉瘤提出的治疗方针。

Broderick JP, Adams HP, Barsan W, et al. Guidelines for management of spontaneous intracerebral hemorrhage. Stroke, 1999, 30:905 - 915.

美国心脏协会为自发性脑出血提出的治疗方针。

Molyneux A, Kerr R, Stratton I, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: A randomized trial. Lancet, 2002, 360:1267 - 1274.

国际协作组的随机试验证明：蛛网膜下腔动脉瘤破裂以血管内膜线圈电烙法治疗，1 年无病废生存率比神经外科血管夹法明显为好。

Qureshi AI, Tubrim S, Broderick JP, et al. Spontaneous Intracerebral hemorrhage. N Engl J Med, 2001, 344:1450 - 1460.

自发性脑出血综述。

(王贤才，唐娟利 译；宁敏磊，袁梅琴 校)

第442章

锥体外束病

Joseph Jankovic

所谓**锥体外束**(extrapyramidal),是就区分基底神经节调节的运动系统与锥体束(皮质脊髓束)和小脑系统的解剖与功能特征而言。锥体外束运动障碍可分为运动稀少和缓慢的**运动过少**(hypokinesia)和以非随意性异常运动为特征的**运动过多**(hyperkinesia),以及其他类别的运动障碍(表442-1)。

基底神经节的功能和神经化学解剖

6对神经核构成基底神经节,它们是:尾状核(caudate nucleus),壳核(putamen),苍白球(globus pallidus),伏核(neucleus accumbens),丘脑下核(subthalamic mucleus),黑质(substantia nigra)(图442-1)。尾状核和壳核虽由内囊分开,但在细胞结构、化学和生理性质上则有共同性,常称为纹状小体(corpus striatum)或新纹状体(neostriatum)。纹状体是由纹状小体(striosomes)和基质构成的质地极不匀一的结构。边缘系统(limbic system)输入主要至纹状体,新皮质区则主要向基质投射。内囊(internal capsule)虽把苍白球内区与黑质网状部分开,但是有证据提示:这些神经核也应看作一个功能结构。所谓豆状核(lenticular nucleus)是指苍白球和壳核联合而言,因形同扁豆而得名。

近来的解剖和生理资料提示基底神经节及其相关组织为一复杂结构(图442-2)。按此模式,皮质感觉运动、联合和边缘区是与纹状体背侧(尾状核和壳)及腹侧(伏核,图中未表示)分别保持解剖和功能联系。皮质的体感、运动和运动前区主要向壳核投射,而后顶、颞额联合皮质区主要是向尾状核和伏核投射。这样的解剖关系,与壳核主要联系运动而尾状核更多与情绪及认知功能有关的观点是符合的。皮质纹状体传入是由兴奋性神经递质谷氨酸介导的。纹状体其他传入活动主要来自黑质致密部,后者经黑质纹状体通路,向基底神经节输入多巴胺能性抑制性冲动。到达纹状体的其他抑制性冲动,来自脑干缝核(5-羟色胺能性)和蓝斑神经元(去甲肾上腺素能性)。纹状体主要是由胆碱能神经元构成的,有些向纹状体的兴奋性胆碱能性投射,来自中线丘脑板内核(intralaminar thalamic nuclei)。

纹状体核按躯体特定区向苍白球内、外部和黑质复合体网状部投射。传出为抑制性神经递质γ-氨基丁酸(GABA)。丘脑下核调节苍白球外区抑制性GABA能性传入和至苍白球(内区)-黑质网状部复合体的兴奋性谷氨酸能性传出活动,而对基底神经节向丘脑的传出冲动进行调节。来自苍白球内区的抑制性GABA能性传入投射,终于丘脑;丘脑神经核又向皮质辅助性运动区和主要运动区投射。

运动障碍

行为动物单细胞记录和其他研究都证明:基底神经节的主要作用是衡量运动幅度和速度,而不是发起

表442-1

运动障碍

运动过少	运动过多	其他
帕金森病	震颤	共济失调
模拟过少	肌张力障碍	步态失常
构音障碍	舞蹈病	惊跳病
流涎	手足徐动症	一侧面痉挛
字体过小症	投掷症	肌纤维颤搐
曳行步态	抽搐	僵体综合征
其他动作徐缓和僵硬征	肌阵挛	精神性(心因性)
	刻板症	
	静坐不能	
	腿多动	
	阵发性运动障碍	

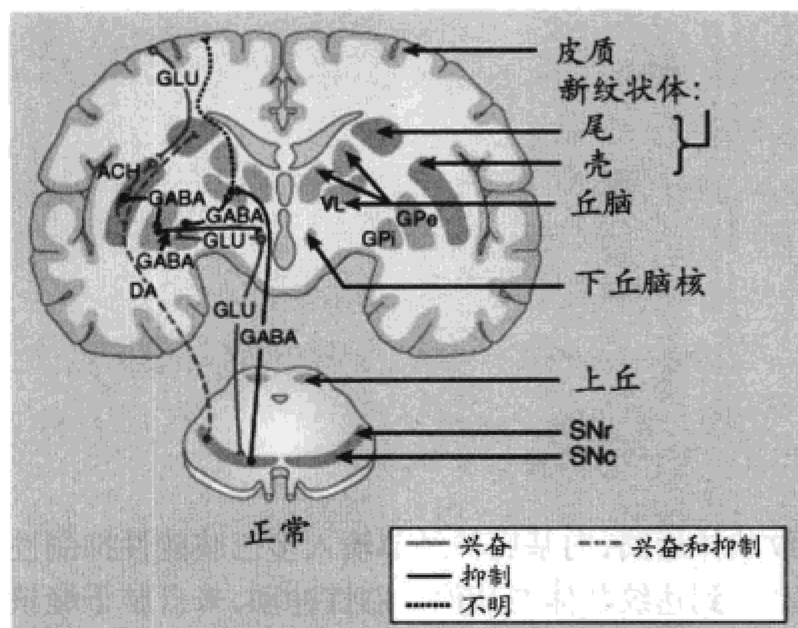


图 442-1 基底神经节及其联系的解剖示意图。ACH = 乙酰胆碱;GABA = γ-氨基丁酸;GLU = 谷氨酸;GP = 苍白球(e = 外,i = 内);DA = 多巴胺;SN = 黑质(c = 致密,r = 网状);VL = 腹外侧。

运动。除了在运动实施中的重要作用外,基底神经节似还参与运动的准备。

基底神经节功能障碍除影响随意运动外,还能引起多种非随意性异常运动。不同类型异常运动与实验性和病理性损害所在部位的对应关系,有助于人们对基底神经节功能的进一步深入了解。

运动减少
(帕金森性运动障碍)

运动过缓(bradykinesia)临床表现为自主性和自发性运动缓慢,以及随意性运动的启动障碍(运动不能,akinesia)。此型帕金森症状可能是由于纹状体抑制性多巴胺输入缺失,以及苍白球外区神经元活动过少。由此又可引起丘脑下核功能脱抑制(兴奋),而使苍白球内区神经元活动增加,基底神经节(苍白球内区)向丘脑和皮质投射区的强烈抑制性冲动亦因此而增强(图 442-2)。"运动"回路活动异常,表现为运动时间增加,这在帕金森病人从事连续运动时,尤为突出。

僵硬(rigidity)是帕金森症另一主要病征,临床表现为躯体被动运动时阻力的增加,常伴有"齿轮"现象(cogwheel phenomenon)。帕金森症患者感受的则是关节僵硬、肌肉发紧的感觉。发生僵硬的病理生理机制,据信是由于苍白球脱抑制,致使正常脊反射机制的区上激活增强。

体姿失稳定性(postural instability)是由于翻正反射(righting reflex)的丧失,能造成前冲(向前跌倒)和后冲(向后跌倒)趋势。这是帕金森病时的最大病废症状之一。

运动过度
(非随意性异常运动)

震颤(tremor)是对抗肌群交替性或同步性收缩引起的节律性振动性运动,可分为休息时和活动时震颤两类,后者又可分为体位性或挛缩性震颤(如上肢向前伸展或取"拍翅"形体位)以及运动性或意向性震颤(有目的活动时,如指鼻动作)。**休息时震颤**一般是非对称性开始的,为帕金森病的典型震颤。发生在手时,为以 4 ~6 Hz 频率发生的旋后 - 旋前性振动性(滚球样)运动。帕金森型震颤还常发生在腿、足、唇、舌、颏和语声,但头、颈受累几乎未有之。**体位性震颤**频率为 4 ~ 12 Hz,为特发性震颤的典型表现。**运动性(意向性)震颤**是慢而较不规律的运动,频率为 1.5 ~3 Hz,一般为小脑或其传出通路(齿状核、小脑上脚和对侧红核)的异常。

肌张力障碍(dystonia)是由非随意性持续性(紧张性)或痉挛性(快速或阵挛性)肌肉定型和反复收缩造成的,常引起扭转(如斜颈)、屈或伸(如颈后倾)和挤压(如睑痉挛、书写痉挛)或体姿异常。肌张力障碍一般是经常性的,但有些病例只在特定动作时出现。如工作特异性肌张力障碍包括书写或打字痉挛

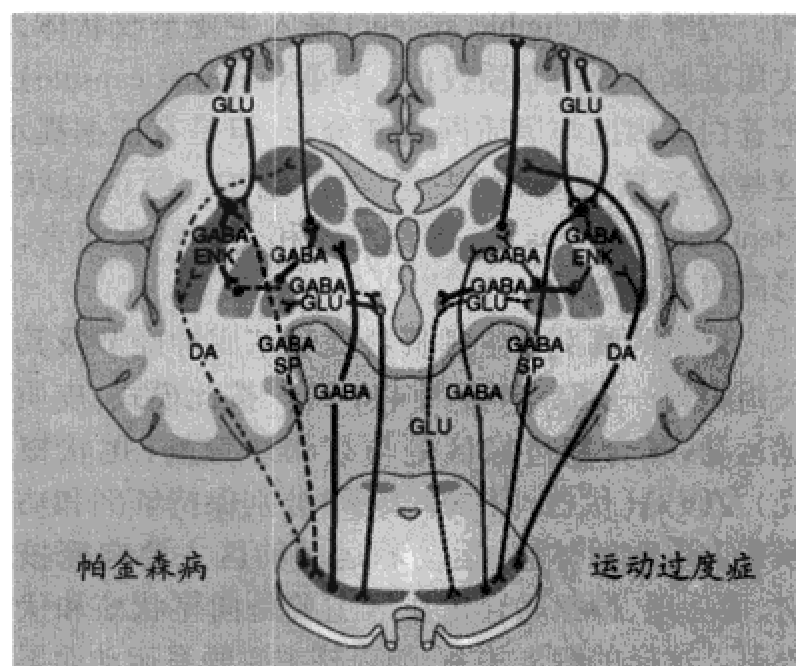


图 442-2 帕金森病时基底神经节的功能结构。ACH = 乙酰胆碱;GABA = γ-氨基丁酸;GLU = 谷氨酸;DA = 多巴胺;ENK = 脑啡肽;SP = P 物质。

(writer's/typist cramp)和跑步时足内翻。随着肌张力障碍的发展,以后休息时也会出现非随意性收缩。肌张力障碍的典型特征是可因"感觉骗局"而减轻,如触摸一侧面部保持基本位置,以对抗非随意性斜颈。肌张力障碍程度可以是波动性的,可因应激、疲劳、活动和体位改变而加剧,而在睡眠、放松和催眠状态时则可消失。肌张力障碍的这些特征和奇特性质,有时被误作精神性病因所致。约1/3肌张力障碍病人同时伴有体位性震颤,而与特发性震颤相同。引起肌张力障碍的解剖基础尚未明了。继发性肌张力障碍病人的临床病理研究,最常见的是提示与壳核和脑干嘴端有关。

舞蹈症(chorea)是连续突发性快速、短暂而流畅的非持久性、不规则和随机性抽动样运动,患者常以随意性半目的性活动来掩盖异常活动。不能保持随意性持续收缩,是舞蹈症的一项特征。如不能持续紧握和伸舌,所持物件会脱落。肌肉牵张反射(stretch reflex)常被"搁浅"和"摆动"。患者常有特殊的不规则舞蹈样步态。舞蹈症发生机制亦未详。有些现象提示为尾状核功能失常所致。Huntington病时,苍白球外区GABA-脑啡肽性纹状体神经元投射缺失,致使丘脑下核神经元抑制过甚。

推荐阅读

Jankovic J, Tolosa E (eds). Parkinson's Disease and Movement Disorders. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

有关帕金森氏病和运动性障碍的专著,对运动减少、运动过度及其他运动障碍论述甚详。

Mink JW. Neurobiology of basal ganglia circuits in Tourette syndrome: Faulty inhibition of unwanted motor patterns? Adv Neurol, 2001, 85: 113-122.

有关基底神经节功能解剖及其他在控制随意运动和行为中作用的优秀评述。

(王贤才,郭聚甫,唐娟利 译;曾汉英,胡建楠,袁梅琴 校)

第 443 章

帕金森综合征

Joseph Jankovic

帕金森综合征(Parkinsonism)是以4大病征为特征的临床综合征,即休息时震颤,动作徐缓,僵硬,体姿失稳定性。次要症候与情感和智力、自主神经功能及感觉系统等有关(表443-1)。起病平均年龄55岁,60岁以上老人中,约1%患有此病,男多于女(3:2)。帕金森病(PD)至少有两大亚型,一个亚型是以震颤为其主要症候,另一亚型则以体姿失稳定性和步态困难为主。**震颤亚型**PD,智力状态相对正常,发病年龄较早,病情进展也比**体姿失稳/步态困难亚型**为慢,后者动作徐缓和痴呆表现更重,病程进展也更快。

休息时震颤和动作徐缓是帕金森综合征最典型症候,与诊断几乎是同义语。很多症状和体征皆可以此解释,日常活动逐渐变慢,面部缺乏表情(如戴面具),因眨眼次数减少而呈凝视样,咽下障碍而致流涎(sialorrhea),动作过少和发声过弱性构音困难(dysarthria),语言单调,书写字迹小(字体过小,micrographia),从事重复和同时运动困难,从椅中起立和在床上翻身皆难,走路小步曳行,手臂摆动和其他自主性运动减少,起步踌躇和停滞。动作停顿或“冻结”,是指运动的突发性、常非预期性不能,是所有帕金森型症状中病废最重的表现之一。

除帕金森病(PD)外,还有几种病变至少也能发生帕金森综合征的部分症候(表443-2),这些帕金森型障碍临床上可根据表现不典型、震颤稀少或缺如以及左旋多巴(levodopa)收效甚微等而与PD区别。左旋多巴收效不佳,部分是由于PD时突触后多巴胺受体仍保存,而在其他帕金森综合征时则是减少的。

帕金森病

发生机制

帕金森病的最典型病理标志是神经元缺失和黑质色素脱失,有正常纤丝聚集的神经元中,有嗜酸性胞质包涵体Lewy小体存在。这些改变在向壳核投射的黑质腹外侧区最为突出。黑质中多巴胺能性神经元缺失至少须达60%,纹状体中多巴胺缺失也须达此程度,临床才会有帕金森病症状出现。

帕金森病的运动症状,主要是由于黑质纹状体通路变性,造成壳核多巴胺缺乏,尾状核亦有此改变,但程度较轻。认知缺陷和某些神经行为症状据信是由于多巴胺能性中间皮质和间脑边缘系统通路变性,伴随的自主神经功能失常,则可能部分是由下丘脑中多巴胺缺失和一些脑干神经核神经变性引起的。除多巴胺缺乏外,有些伴随改变可能是其他神经递质失常所致。如去甲肾上腺素能性蓝斑变性可能导致“冻结”现象和抑郁。胆碱能性基底核变性也许与痴呆有关,所有帕金森病患者中,最终将有约1/3陷于此境。

虽然有几项设想正在研究中,但帕金森病的病因仍未明了。遗传因素在PD发生机制中的重要性,已得到越来越多的认同。在常染色体显性PD家族中,

表 443-1

帕金森病的非运动性障碍

帕金森病的神经行为失常
人格改变(冷漠,缺乏诚信,恐惧,焦虑,情绪波动和僵硬,远离社交,依赖性)
痴呆(舌尖现象〈部分忘名症〉,空间定向障碍,妄想,精神病,幻觉)
智力迟钝(思维缓慢,注意力不集中,难以形成概念)
抑郁
睡眠障碍
性功能失常
治疗的精神性副作用
帕金森病其他非运动性症候
自主神经功能失常(直立性低血压,呼吸调节障碍,面部潮红,“大汗淋漓”,便秘,括约肌和性功能失常)
感觉症状(感觉异常,疼痛,静坐不能,视、嗅和前庭功能失常)
皮脂溢出,足水肿,疲劳,体重下降

表 443-2

帕金森综合征的病因

原发性(特发性)帕金森综合征
- 帕金森病
- 幼年性帕金森综合征

继发性(获得性,症状性)帕金森综合征
- 感染性:脑炎后,慢病毒
- 药物:安定药(抗精神病药物,止吐剂),利血平,丁苯那嗪,α-甲基多巴,锂剂,氟桂利嗪,桂利嗪
- 毒素:MPTP,一氧化碳,Mn,Hg,CS_2,甲醇,乙醇
- 血管性:多发性梗死,低血压性休克
- 外伤:拳击性脑病
- 其他:甲状旁腺功能失常,甲状腺功能减退,肝脑变性,脑肿瘤,正常压力性脑积水,间脑空洞症

遗传变性类帕金森综合征
- 常染色体显性 Lewy 小体病
- Huntington 病
- Wilson 病
- Hallervorden-Spatz 病
- 橄榄体脑桥小脑和脊髓小脑萎缩
- 家族性基底神经节钙化
- 家族性帕金森综合征合并末梢神经病
- 神经棘红细胞症

多系统变性(帕金森附加综合征)
- 进行性核上性麻痹
- 多系统萎缩
- Shy-Drager 综合征
- 纹状体黑质变性
- 橄榄体脑桥小脑萎缩
- 帕金森综合征 - 痴呆 - ALS 复合征
- 皮质基底神经节变性
- Alzheimer 病
- 半身萎缩 - 帕金森综合征

ALS = 肌萎缩性侧索硬化;MPTP = 1-甲基-4-苯 1,2,3,6-四氢吡啶。

已从染色体4q 上α-合核蛋白(α-synuclein)编码基因发现两处突变。此蛋白折叠异常,可使细胞加工(遍在蛋白化,ubiquitination)受到障碍,致有称为 Lewy 小体的胞质包涵体聚集和沉积。发现α-合核蛋白编码基因(*PARK* 1)突变后,又发现其他基因突变,也能引起类似帕金森病的病变,包括一位常染色体隐性病人的染色体 6q25.2-27 上名为 *Parkin* 基因的突变,患者青年时期起病,为左旋多巴有效的帕金森综合征。幼年型帕金森病中,约 40% 是这种突变引起的。帕金森病的另一基因座已发现在染色体 2p13(*PARK* 3)。虽然家族中有些人痴呆突出,但从有些病例的尸检中仍证实为帕金森病的典型病理特征。一种常染色体显性、左旋多巴有效、有 Lewy 小体和震颤(类似特发性震颤)的帕金森综合征,也已与染色体 4p15.7(*PARK* 4)连锁。正常蛋白降解障碍是帕金森病时神经变性重要机制,还从以下发现中得到进一步证明,即 4p14 上的去遍在化酶:遍在蛋白羧端水解酶 L1(*UCH-L1*)基因(*PARK* 5)突变。1 号染色体上两个基因座已发现与常染色体隐性起病时间早的帕金森综合征有关,即 1p35~36(*PARK* 6)和 1p36(*PARK* 7)。不久的将来,可能还会发现其他基因突变。

PD"环境"发病说主要是根据 1-甲基-4-苯-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)可使人类和动物发生 PD 的观察而提出的,此物是度冷丁同类物,最初是海洛因癖者用的。MPTP 须氧化为吡啶-MPP^+,才有神经毒性,故抗氧化剂如司立吉林(deprenyl)(选择性单胺氧化酶抑制剂),能防止 MPTP 诱导的帕金森综合征。因此有人认为,外界某些 MPTP 类毒素,可能引起人类 PD。另一种设想是认为内源性毒素如多巴胺,能使易感神经元受到损害。在氧化脱胺过程中,多巴胺产生的羟基和过氧化氢,在有铁存在的情况下,即可在脑中沉淀,促使脂类过氧化,而使神经中毒(可能是由于对线粒体氧化代谢的干扰)。

治疗

发现司立吉林(selegiline; Deprenyl)能防止 MPTP 所致帕金森综合征一事,激起人们以抗氧化剂延缓 PD 进展的兴趣。有些(不是所有)研究发现:PD 早期应用司立吉林,可使运动性病废的发生减慢。虽然临床试验很少得出本品有神经保护作用的证据,但它确能减少左旋多巴的需要,因此在病人尚未受困于症状时,本品即可用作初期治疗。加用一种抗胆碱能药如苯海索(trihexyphenidyl)或金刚烷胺(amantadine),可使症状缓解更佳,特别是对年龄较轻和以震颤为主的病人;很多帕金森综合征都伴有的抑郁,则可以三环抗抑郁剂或 5-羟色胺再摄取抑制剂治疗。但抗胆碱能药(包括三环类)有不良精神症状和其他副作用如口干、视力模糊、尿踌躇等,特别是对老年患者。但金刚烷胺虽有助于震颤和动作过缓的控制,也有其不良反应,包括网状青斑(livedo reticularis)、踝部水肿、充血性心力衰竭加剧和轻度抗胆碱能性副作用。用药数月后,疗效可渐减低。

很多神经科医生主张以司立吉林、抗胆碱能药和金刚烷胺联合应用,直至对帕金森症状已无满意疗效时为止。至此很多专家认为,应以对多巴胺受体有直接兴奋作用的多巴胺激动剂,启动多巴胺能治疗。多巴胺激动剂单药治疗,对帕金森症状可能只有轻度改

善,但这也足可使得左旋多巴启用推迟数月或数年,从而使左旋多巴相关并发症的发生推迟(见下文)。多巴胺激动剂有神经保护作用的观点,也得到越来越多的支持。这个观点是根据以下情况提出的:(1)多巴胺激动剂刺激多巴胺自体受体,可能使多巴胺运用率减低,从而使氧化应激减低;(2)多巴胺激动剂能清除羟基、超氧化物和一氧化氮等基团,而使自由基清除酶超氧化物歧化酶(superoxide dismutase;SOD)上调;(3)有些多巴胺激动剂能促进离体培养的多巴胺能性神经元的生长和存活时间;(4)多巴胺激动剂有节约左旋多巴的作用。再者,由于左旋多巴对运动障碍的发生有"启动"作用,因此在左旋多巴之前应用多巴胺激动剂,似乎是明智的。到症状增加时,多巴胺能激动剂即须与左旋多巴联合应用。

1997 年,除溴隐亭(bromocriptine)和培高利特(pergolide)外,又增加了 3 种新的多巴胺激动剂:卡麦角林(cabergoline)、普拉培索(pramipexole)和罗吡尼洛(ropinirole)。卡麦角林是强烈的 D_2-激动剂,半衰期约 65 小时,但用于 PD 治疗,美国尚未批准。普拉培索与麦角多巴激动剂如溴隐亭和培高利特等不同处是:它对 D_3-受体亚型的亲和性更高,而罗吡尼洛则为较纯净的 D_2-受体激动剂。新激动剂普拉培索和罗吡尼洛的非麦角林结构,在副作用上可能有其优点,因为这些新药发生消化性溃疡、血管收缩、红斑性肢痛症(erythromelalgia)以及肺和腹膜后纤维化等并发症的风险似较低。但与早先的多巴胺激动剂培高利特和溴隐亭相似,新多巴胺激动剂也能引起恶心、呕吐、食欲不振、周身违和、直立性低血压和精神反应(特别是幻觉),并可使左旋多巴诱导的运动障碍更为加重。多巴胺激动剂不但对早期 PD 有很好的对症效果,还能化解长期左旋多巴治疗时的运动波动。但在多巴胺激动剂中,哪种疗效与副作用之比最佳,尚未做过对比试验。如虽经司立吉林、抗胆碱能药、金刚烷胺和多巴胺激动剂治疗,患者仍受困于帕金森症状,可在已有治疗上,再加左旋多巴与卡比多巴联合应用,后者为一外周性多巴脱羟酶抑制剂。卡比多巴/左旋多巴始量 25 mg/100 mg(控释型)每日 2 次,渐增到每日 3 次。此后再根据症状轻重和职业需要,调整剂量。有些病人每日需用到 25 mg/250 mg 每日 4~5 次,有些则只能耐受较小剂量。左旋多巴虽能抑制震颤,但其最大用途则是控制动作徐缓和僵硬。PD 早期,左旋多巴可使体姿失稳定性减轻,但晚期已无此效。有精神病痴呆以及消化性溃疡和心律失常的病人,左旋多巴须慎用。

帕金森综合征病人中,约 15% 从左旋多巴治疗开始,症状即无改善。这些无效者很可能是一种后突触型帕金森综合征,而非帕金森病。当然,左旋多巴治疗无效,也应想到诊断失误、药物相互作用(同时应用多巴胺受体阻滞剂如抗精神病药和止吐药),药物学方面原因如剂量不足、胃排空徐缓,以及蛋白膳食中氨基酸在小肠和血脑屏障处的竞争性吸收。几乎所有开始治疗有效的病人,此后 3~8 年中的某段时间,都会发生与左旋多巴有关的并发症。

帕金森病人左旋多巴治疗失败的原因是:疾病的自然发展,也可能是长期左旋多巴治疗引起的并发症。左旋多巴转化为多巴胺,虽可能有非神经元因素参与,但以后幸存的纹状体多巴胺能性末梢把左旋多巴转化为多巴胺能力会不断丧失,运动波动和症状也会加剧。后突触多巴胺受体在运动波动的发生中,可能也有重要作用。

帕金森病治疗中最具挑战性的问题,是治疗左旋多巴并发症。所幸卡比多巴类药物的问世,胃肠副作用如恶心、呕吐等,已很少见。左旋多巴治疗最常见的中枢副作用是精神症状;运动障碍(治疗 2 年后约 30% 病例有之),表现为异常非自主运动,如舞蹈病、刻板症,肌张力异常和临床波动(治疗 2 年后约半数病人有之)。临床波动最常见的情况是:疗效消失,特点是由于服用一定剂量左旋多巴后,收效时间不断缩短(有时只有 1~2 小时),以致剂量用到底线时,病情仍在加重,帕金森症状又归复发。左旋多巴缓释型制剂(如 Sinemet CR,Madopar CR)可使血浆(脑亦可能)水平延长,这对治疗或防止运动波动可能是有利的。

延长左旋多巴疗效的另一对策是利用恩他卡泮(entacapone)类药物的儿茶酚 *O*-甲基转移酶(catechol-*O*-methyltransferase)(COMT)抑制作用。服用每剂左旋多巴时,都应另予恩他卡泮 200 mg(可用到每日 8 次)。COMT 抑制剂能延长作用时间,但左旋多巴一般都须减量,以减少运动障碍的发生。

由于左旋多巴诱导的并发症,似与疗程长短(以及纹状体多巴胺能性末梢的丧失)有关,因此有些专家尽量推迟左旋多巴的治疗,直至病人症状已严重到开始影响正常活动时,才为用药。而在左旋多巴治疗开始后,也应尽量保持低剂量(图 443-1)。

有关运动控制的功能解剖认识的提高,以及神经外科、神经放射学和神经生理学方法和技术的改进,使得帕金森病手术治疗再次受到关注。立体定位丘脑切开术(stereotactic thalamotomy)仍偶有应用,意在解除病废性震颤。但现在这种传统手术已为苍白球切开术(pallidotomy)和高频深部脑刺激所取代,后者系以刺

激性电极以立体定向方法植入以下3个靶核中的一个:丘脑,丘脑下核,苍白球(内区)。部分切除和刺激疗法在化解运动波动和控制左旋多巴性运动障碍上,皆极有效。丘脑下核深部脑刺激可使每日所需左旋多巴量大为减低。手术埋藏胎儿黑质于纹状体的治疗方法,也在研究中,但双盲对照试验结果并不理想。

像一切进行性病废性疾病一样,精神支持对病人和家属也有重要作用。鼓励病人了解所患疾病(阅读国家和地方支持组织提供的教育资料),最重要的是保持体力和社交活动。

继发性帕金森综合征

脑炎后帕金森综合征

1919—1926年昏睡性脑炎(von Economo 脑炎)全球流行期间,急性热病的脑炎幸存者中,很多人发生包括帕金森综合征在内的运动障碍。虽然引起昏睡性脑炎的病毒从未分离到,但由柯萨奇病毒、日本乙型脑炎病毒和西方马脑炎病毒所致感染伴有帕金森综合征则已被鉴定无误。脑炎后帕金森综合征一般进展较慢,对左旋多巴治疗的敏感性也较高。

药物性帕金森综合征

可使突触前多巴胺储备耗尽的药物如利血平(reserpine)和丁苯那嗪(tetrabenazine)(后者是试用药,北美尚未广泛应用)以及多巴胺受体阻滞剂如抗精神病药和止吐剂等,都能引起帕金森综合征,临床表现与特发性帕金森综合征无异。这些药物还能引起其他运动障碍如静坐不能(akathisia)、肌张力障碍反应和各种迟缓性综合征如迟缓性刻板症(tardive stereotypy)、迟缓性肌张力障碍和迟缓性静坐不能等。

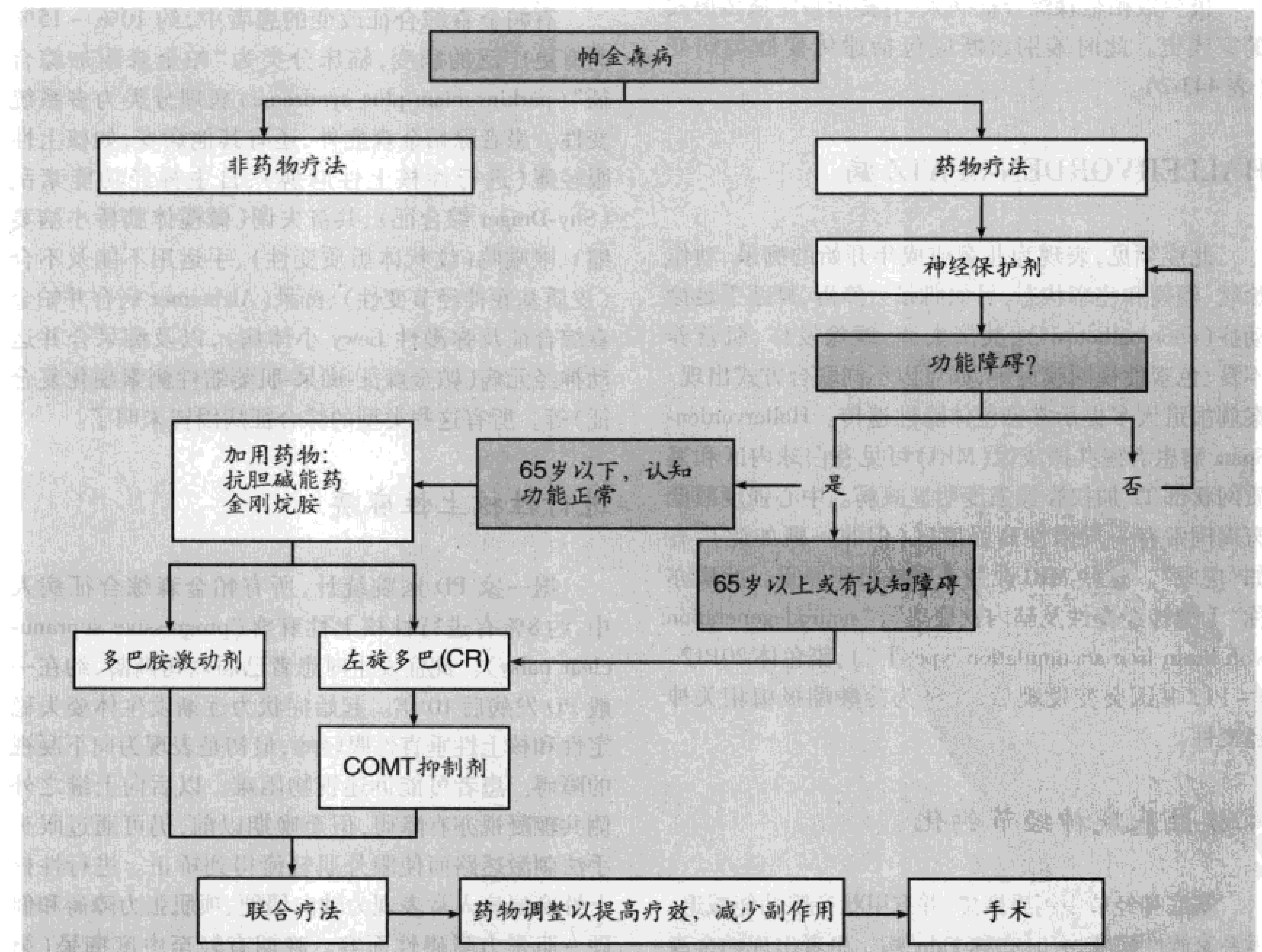


图443-1 帕金森综合征治疗途径。COMT=儿茶酚胺-O-甲基转移酶;CR=受控释出。

血管性帕金森综合征

脑血管病所致帕金森综合征只属少数。一次卒中很少会引起帕金森征改变,但多次小梗死波及纹状体时,可能发生此症。脑影像检查有助于诊断。有一种血管性帕金森综合征即所谓"下身帕金森综合征",主要表现为步态失常,跨步小,"冻结"征,转身困难等。慢性交通性"低压"脑积水可致类似临床症候。血管性帕金森综合征病人可有痴呆、反射亢进和尿失禁,但震颤则罕有之。左旋多巴治疗常无效,也许是缺血使纹状体突触后受体受到损伤。有卒中病史的病人如有以上非典型表现即提示诊断。

遗传变性类帕金森综合征

极少数帕金森综合征病人,有提示特定遗传形式的家族史。此时鉴别诊断应包括遗传变性类病变(表443-2)。

HALLERVORDEN-SPATZ 病

此症罕见,表现为儿童或成年开始的痴呆、动作徐缓、僵硬和痉挛状态,另如肌张力障碍、舞蹈手足徐动症(choreoathetosis)、共济失调、癫痫发作、肌营养不良、色素性视网膜炎等,亦可以不同联合方式出现。案例报道大多提示常染色体隐性遗传。Hallervorden-Spatz 病患者磁共振成像(MRI)可见苍白球内区和黑质网状部 T2 加权影像强度明显减弱。中心强度减低斑周围常有一局限性高强度区(但非一概如此),有如"虎眼"。这些 MRI 改变表明铁沉积厚重。此病亦称"Ⅰ型神经变性及脑内铁聚集"("neurodegeneration with brain iron accumulation type Ⅰ"),染色体 20P12.3－P13 基因突变发现后,又称为冷酸酯极梅相关神经变性。

家族性基底神经节钙化

基底神经节中钙质聚集,并有甲状旁腺功能减退,因系家族性病变,有时亦称 Fahr 病。患者出现帕金森综合征、舞蹈病、痴呆和语言重复症(palilalia)。临床未受累亲属,脑影像检查亦可发现基底神经节钙化。

橄榄体脑桥小脑性和脊髓小脑性萎缩

橄榄体脑桥小脑变性(olivopontocerebellar degeneration)或萎缩的特征是帕金森综合征合并小脑共济失调,各种神经变性症以常染色体显性遗传最为常见,但散发性亦偶见。除帕金森-共济失调复合征外,橄榄体脑桥小脑萎缩病人常表现为明显构音障碍、神经眼科学病征和不同程度的上、下运动神经元征(第437章)。

多系统变性(帕金森附加综合征)

有帕金森综合征改变的患者中,约 10% ～15% 尚有更广泛的病变,临床分类为"帕金森附加综合征"(parkinsonism-plus syndrome)病理分类为多系统变性。患者除帕金森症外,还有其他病变,如核上性眼轻瘫(进行性核上性麻痹)、自主神经功能紊乱(Shy-Drager 综合征)、共济失调(橄榄体脑桥小脑萎缩)、喉喘鸣(纹状体黑质变性)、手运用不能及不合(皮质基底神经节变性)、痴呆(Alzheimer 病合并帕金森综合征及弥漫性 Lewy 小体病),以及痴呆合并运动神经元病(帕金森征-痴呆-肌萎缩性侧索硬化复合征)等。所有这些类型的综合征病因皆未明了。

进行性核上性麻痹

据一家 PD 医院统计,所有帕金森综合征病人中,约 8% 有进行性核上性麻痹(progressive supranuclear palsy)。此症发生时患者已届六旬高龄,约在一般 PD 发病后 10 年。起始症状为逐渐发生体姿失稳定性和核上性垂直性眼轻瘫,最初是表现为向下凝视的障碍。患者可能诉述视物困难。以后向上继之外侧共轭凝视亦有障碍,但至晚期以前,仍可通过眼头手法刺激迷路而使眼外肌轻瘫得到矫正。进行性核上性麻痹病人常表现为轴向僵硬、项肌张力障碍和僵硬－肌张力障碍性面容。晚期有轻至中度痴呆(第433章),震颤几乎从未有之。抗帕金森药对动作过

少性僵硬和其他改变皆无效。

病理改变方面,进行性核上性麻痹的特征是选择性神经元缺失和神经胶质增生(gliosis),累及中脑被盖和顶盖,苍白球内区,丘脑下核前庭和齿状核,Meynert基底核和脚桥核。神经纤维缠结(neurofibrillary tangles)与Alzheimer病时稍有不同,这些区域的神经细胞有颗粒空泡性变性(granulovacuolar degeneration)发生。

多系统萎缩

非典型帕金森综合征(常无震颤)病人如有直立性头晕、尿便失禁、性无能及其他自主神经症状,即应考虑多系统萎缩(multiple system atrophy)(前称Shy-Drager综合征)(第460章)。

推荐阅读

Albers DS, Augood SJ. New insights into progressive supranuclear palsy. Trends Neurosci, 2001, 24: 347 - 353.
复习进行性核上性麻痹的新进展,这是帕金森综合征居第二位的最常见病因。

Freed CR, Greene PE, Breeze RE, et al. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. N Engl J Med, 2001, 344: 710 - 719.
胚胎多巴胺神经元移植治疗严重帕金森病,年轻患者有一定疗效,但老年病人未能从中受益。

Gasser T, Bressman S, Durr A, et al. State of the art review: Molecular diagnosis of inherited movement disorclers. Movement Disorder Society task force on molecular diagnosis. Mov, Dis, 2003; 18: 3 - 18.
遗传性运动障碍(包括帕金森病及其他运动障碍)临床和遗传特征及分子诊断的评述。本文反映运动障碍学会分子诊断专家组观点。

Jankovic J. Surgery for Parkinson's disease and other movement disorders: Benefits and limitations of ablation, stimulation, restoration, and radiation. Arch Neurol, 2001, 58: 1970 - 1972.
帕金森病及其他运动障碍的手术治疗,讨论部分切除、刺激、修复和放射等疗法的疗效与不足。

Jankovic J, Kapadia AS. Functional decline in Parkinson's disease. Arch Neurol, 2001, 58: 1611 - 1615.
作者等的纵向研究证明:帕金森病患者功能下降,以震颤为主的病例,病情进展慢于临床以步态和体姿失稳表现为主的病例。

McNaught KS, Olanow CW. Proteolytic stress: A unifying concept for the etiopathogenesis of Parkinson's disease. Ann Neurol, 2003, 53(Suppl 3) S73 - S84.
复习遍在蛋白-蛋白体途径及其与帕金森病时神经变性的关系。

Mouradian AM. Recent advances in the genetics and pathogenesis of Parkinson disease. Neurology, 2002, 58: 179 - 185.
有关帕金森病遗传学和发生机制的优秀综述。

Siderowf A, Stern M. Update on Parkinson disease. Ann Intern Med, 2003, 138: 651 - 658.
帕金森病遗传学、药物治疗和手术治疗可能性的综述。

Simuni T, Jaggi JL, Mulholland H, et al. Bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson disease: A study of efficacy and safety. J Neurosurg, 2002, 96: 666 - 672.
作者等证明:深部脑刺激(两侧丘脑下核)治疗顽固性帕金森病,安全有效。

(王贤才,郭聚甫,唐娟利 译;曾汉英,胡昌明,袁梅琴 校)

第 444 章

震颤,抽搐,肌阵挛,刻板动作

Joseph Jankovic

震颤

特发性震颤(essential tremor)是发达国家最常见的震颤类型。为常染色体显性遗传,外显率高。患者没有帕金森病的动作过少和僵硬(第 443 章)。特发性震颤的特点是两手在腕部的屈伸振动或上肢向前伸展时手指的内收-外展运动。此病虽多称"良性特发性震颤",但亦可丧失部分功能,如液体外溢和影响书写。特发性震颤还可累及头部和发音,亦有助于与帕金森症时的震颤鉴别。另一实用鉴别要点是特发性震颤在保持体姿时出现,而帕金森震颤常在患部处于相对休息状态时发生。但帕金森综合征病人亦常出现体姿性震颤,而特发性震颤病人亦可在休息时发生震颤,提示二者表现是有重合的。

特发性震颤的频率 4 ~ 12 Hz 不等,可能是对抗肌群交替性或同步性收缩引起的。有些只在特定活动时出现,如书写或在特定体姿时持物。这样的**局灶性工作特异性震颤**(focal task-specific tremors)可能与工作特异性肌张力障碍("职业性痉挛")或广泛性特发性震颤与肌张力障碍有关。近半数特发性震颤病人都有肌张力障碍症候,此中原委仍未洞悉。

特发性震颤有很多类型,如孤立性头、声、舌、面和颏震颤以及直立性震颤。后者虽亦可看作特发性震颤的一种,普萘洛尔(propranolol)治疗常无效验;但多数患者对氯硝西泮(clonazepam)皆能收到满意控制效果。受累部位外伤,偶可引起局灶性震颤。这种发生在外周部位的震颤,常与局灶性肌张力障碍和交感反射性肌营养不良(reflex sympathetic dystrophy)有关。

特发性震颤为常染色体显性遗传,外显率较高。虽尚未发现基因突变,但已知有二基因座与此有关:3q13 和 2p22-p25。家族型表现不一,有单纯特发性震颤,也有特发性震颤合并肌张力障碍及帕金森综合征,很可能是特发性震颤的遗传异质性(genetic heterogeneity)造成的。

治疗

治疗特发性震颤,最有效的是 β-肾上腺素能阻滞剂如普萘洛尔 80 ~ 240 mg/d。少量饮酒亦可使多数病例的震颤减轻,但此法论治不够现实。其他有时有效的药物如朴米酮(primidon)(始量 25 mg 睡前,日量可渐增至 750 mg/d)、托吡酯(topiramate)、劳拉西泮(lorazepam)和阿普唑仑(alprazolam)。因特发性震颤影响功能的病人,如药物治疗未能收到满意效果,局部注射肉毒毒素(botulinum)有时有效。丘脑切开术(thalamotomy)是最后选择,但高频丘脑刺激用于药物治疗无效的病废性震颤的治疗,则已得到较多认可。

抽搐

抽搐(tics)是非随意性、突发性孤立的短暂运动(**运动性抽搐**);由鼻、口或咽喉产生的声音(**声响性抽搐**);或为感觉所致(**感觉性抽搐**)。运动性抽搐(motor tics)可能是单纯性的(如眨眼,颤鼻,头抽动),也可能是复杂的(如反复触摸,跳跃,踢腿,骨盆转动)。同样,声响性抽搐(vocalphonic tics)也有单纯性(如清嗓、喉鸣、鼻吸气音)和复杂性的(如模仿语言〈echolalia〉、重复语言〈palilalia〉、秽语〈coprolalia〉)。抽搐的特征是可抑制性(suppressibility)(可因应激和兴奋而增加,亦可因注意力分散和集中而减少)、可暗示性(suggestibility)、有轻有重和睡眠时亦可持续存在。

抽搐的最常见病因是**Gilles de la Tourette 综合征**,

为一种以抽搐和行为改变为突出表现的遗传病。儿童时期的短时抽搐和持续性单纯性抽搐,可能是Tourette综合征的不完整表现。可由以下条件作出诊断:

1. 须有多发性运动性抽搐和一种以上声响性抽搐,但不一定要同时发生。
2. 抽搐多次发生,在一年以上时间中,几乎每天都发生或为间歇性发生。
3. 抽搐的解剖位置、次数、频度、复杂性、类型和轻重,可随时改变。
4. 21岁前起病。
5. 非随意性动作和声音不能以其他内科情况来解释。

除了运动和声响性抽搐外,很多病人还有不同并存障碍,特别是强迫症(obsessive-compulsive disorder),注意力缺陷(有时伴有多动症),冲动控制不良,以及其他行为问题。睡眠障碍如深睡状态(parasomnia),尿床等,睡眠可因抽搐而中断。由于病情的波动性和多相性,又常甚怪异,患者每被医生误诊,受到同学、老师、同事和外人的不公正对待。

流行病学研究提示:Tourette综合征比过去认为的多得多,现在估计流行率约3%,男性居多(3:1)。导致此症的基因虽未确定,但显然是遗传所致,常为双系性,即父母都有不同程度受累。少数病例可能是由链球菌感染触发或加剧的。其他罕见病因还有精神安定药,头外伤,病毒性脑炎,吸食可卡因等。

治疗

治疗须因人制宜,针对对患者困扰最重的症状。由于多数病人症状都有起伏,而此病自然历程一般亦佳,故轻型病例给予安慰和行为疗法即可。但如抽搐已引起躯体不适或社交困难,则需用药。慎用多巴胺受体阻滞剂如利培酮(risperidone)❶、氟奋乃静(fluphenazin)、匹莫齐特(pimozide)和氟哌啶醇(haloperidol),可使抽搐减轻,频度减少,强迫观念和攻击性行为减少。但这些药物有镇静、体重增加和其他副作用。长期精神抑制剂治疗还可能发生迟发性运动障碍(tardive dyskinesia),此症虽不常见(特别是在儿童中),但甚严重。局灶性抽搐病人,患肌注射肉毒杆菌毒素(botulinum toxin)不失为一安全有效的疗法,不但可使抽搐缓解,还能解除先兆感觉和抽搐冲动。氟西汀(fluoxetine),氟伏沙明(fluvoxamine),(clomipraminec)帕罗西汀(paroxetine),舍曲林(sertraline),文拉法辛(venlafaxine),西酞普兰(citalopram)及其他5-羟色胺重摄抑制剂,治疗Tourette综合征的强迫观念和其他行为问题,似尤有效验。同时伴有的注意力缺陷,可用中枢神经兴奋剂如哌甲酯(methylphenidate),阿地拉尔(Adderall)。控制冲动类问题,可用可乐定和胍法辛(guanfacine)。

肌阵挛

肌阵挛(myoclonus)是突发性迅速而短促的收缩(正性肌阵挛)或肌肉抑制(负性肌阵挛)而产生的痉挛样运动。**节段性肌阵挛**通常是累及由下部脑神经和颈上神经根支配的鳃结构和由脊神经根与神经支配的其他部位,是脑干或脊髓损害引起的节律性(1~3 Hz)收缩。**腭肌阵挛**是联系齿状核、红核和下橄榄核的解剖三角急或慢性损害引起的。**广泛性肌阵挛**据信是由于脑干网状系统冲动发放,可分为生理性、特发性、癫痫性及症状性。有两种肌阵挛与睡眠有关:即正常开始入睡时发生的生理性睡眠肌阵挛,以及常与**不安腿综合征**(restless leg syndrome)和清醒时非随意性异常运动有关的夜间肌阵挛,现常称为**周期性睡眠运动**(periodic movement of sleep)。

广泛性肌阵挛的病因包括急性和长期缺氧与缺血、各种代谢、感染和中毒性因素和接触精神抑制性药物(迟发性肌阵挛)等。肌阵挛还可与家族性舞蹈病及肌张力障碍有关,又可见于很多神经变性类疾患如帕金森综合征、进行性肌阵挛性癫痫和一些遗传变性病。多灶性肌阵挛常见于Creutzfedt-Jakob病,其次是Alzheimer病。

治疗

肌阵挛确切发生机制仍未明了。据报道,氯硝西

表444-1

精神抑制剂诱导的运动障碍

急性障碍	慢性障碍
肌张力障碍性反应	迟发性运动障碍
帕金森综合征	刻板动作:口-面-舌-咀嚼
静坐不能	躯干-盆腔
精神抑制性恶性综合性	呼吸性
	舞蹈病性:肢体
	迟发性肌张力障碍:抽搐;肌阵挛;震颤;静坐不能;帕金森综合征

泮、劳拉西泮(lorazepam)、丙戊酸(valproate)、卡马西平(carbamazepine)、左乙拉西坦(levetiracetam)和5-羟色氨酸(5-hydroxytryptophane)皆有抗肌阵挛作用，首选药物当为氯硝西泮(日量1~9 mg)，但因嗜睡、共济失调和性功能障碍等不良反应，使其应用常受限制。

刻板动作

刻板动作(stereotypy)是指连续或间歇性、非随意性协调而定型的动作，它是反复而有节律的无目的(但似为有目的性)仪式性[①]运动。刻板动作可能是简单的(如咀嚼、拍足、身体摇摆)，也可能是复杂的(如复杂的仪式动作，从椅中站起又复坐下)，但可作意向性抑制。刻板动作可见于人类多种行为障碍时，如焦虑、强迫观念及行为障碍、Tourette 综合征、精神分裂症、静坐不能(akathisia)、孤独症(autism)、精神发育不全等。刻板动作和自我刺激及自伤行为，是精神发育不全和孤独症者最易识别的症状。

迟发性运动障碍(tardive dyskinesia)是因接触多巴胺能受体阻滞剂而发生的一种持久性运动障碍，也是一种常见的刻板症。应用多巴胺受体阻滞剂(精神抑制药)，还能引起其他很多迟发性运动障碍(表444-1)。**静坐不能**是伴有感觉成分的刻板症，如自觉不安的感受，老年妇女尤易发生迟发性运动障碍。自非典型精神安定药推出以来，迟发性运动障碍的发生已在逐渐减少。发生机制尚未尽悉，据信是由于长期精神安定剂的阻滞作用，使多巴胺能受体发生过敏所致。对药物诱导的运动障碍，最好的治疗莫过于预防。如有可能，尽量以其他药物而不用精神安定剂来处理精神及胃肠病变。如别无选择，剂量和疗程亦应减至最低。停用诱导药物后，迟发性运动障碍有时亦可自行缓解。对症治疗以多巴胺脱失剂如丁苯那嗪(tetrabenazine)、利血平(reserpine)等收效最佳。

另一引起刻板动作和运动性不安的情况是**不安腿综合征**，为常染色体显性遗传病，下肢尤易受累(故称"不安腿")，夜间常更加剧，故可致失眠，还可伴有周期性睡眠运动(第438章)。多巴胺能药物(特别是多巴胺激动剂)治疗，收效明显。

---

① ritualistic，精神病学上指为解除焦虑而出现的运动性重复动作(Rado 用语)。

——译者

补充阅读

❶Scahill L, Leckman JF, Schultz RT, et al. A placebo-controlled trial of risperidone in Tourette syndrome. Neurology, 2003, 60: 1130 - 1135.
利培酮治疗 Tourette 综合征的安慰剂对照试验。

推荐阅读

Fahn S, Frucht SJ, Truong DD, eds. Myoclonus and Paroxysmal Dyskinesias, Adv Neurol, Vol 89, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2002; 1 - 500.
复习肌阵挛及其相关运动障碍(包括阵发性运动障碍)的临床表现，病理生理，治疗等。

Jankovic J. Essential tremor: Clinical characteristics. Neurology, 2000, 54(Suppl 4): S21 - 25.
特发性震颤是震颤中的最常见类型，本文重点讨论它的临床表现和鉴别诊断。

Jankovic J. Tourette's syndrone. N Engl J Med, 2001, 345: 1184 - 1192.
Tourette 综合征综述，重点讨论运动和行为方面，以及生物病理学特征和治疗。

(王贵才，郭聚甫，唐娟利 译；曾汉英，徐厚舜，袁梅琴 校)

第445章

肌张力障碍,舞蹈病,手足徐动症,投掷症

Joseph Jankovic

肌张力障碍

定义

肌张力障碍(dystonia)是以非随意性持续性(紧张)或痉挛性(快速或阵挛性)、定型和反复肌收缩为主的综合征,常引起扭转(如斜颈)、屈伸(如书写痉挛、颈后倾)和挤压(如睑痉挛)运动或体姿异常。肌张力障碍常伴有其他运动病变,特别是震颤、肌阵挛和帕金森综合征等。肌张力障碍每3000人中约有1例,但实际患病率可能远高于此。

分类

肌张力障碍轻重不一,可能是这样发展的:工作特异性肌张力障碍(只发生在特定活动如书写或打字时)→活动性肌张力障碍(只在活动时发生,但不一定要在特定活动时)→溢流性肌张力障碍(累及邻近肌群)→休息性肌张力障碍(休息时亦可发生)终至体姿固定(关节挛缩)。肌张力障碍可因应激、疲惫、活动或体姿改变而加剧;睡眠、放松、催眠和一些"感觉骗局"(sensory tricks)则可使之缓解。虽然肌张力障碍大多是连续的,有些亦为阵发性,有些还有明显的昼夜差异(图445-1)。肌张力障碍常被误作"精神性",部分亦由于病情轻重的波动性,有时还受病人情绪的影响。

肌张力障碍可按其**分布**分为局灶性、节段性、多灶性、广泛性及单侧性(偏侧肌张力障碍,hemidystonia)。儿时起病的肌张力障碍大多为局灶性,一般为一足,以后它处受累,终至广泛性张力障碍。与此相反,成年起病的张力障碍,常保持为局灶或节段性。局灶性张力障碍如睑痉挛(blepharospasm)、口下颌肌张力障碍(oromandibular dystonia)、斜颈(torticollis)、痉挛性发音困难(spasmodic dysphonia)和职业性(如书写、打字、弹琴)痉挛等(图445-1)。单独发生的睑痉挛(特发性睑痉挛),分类为**局灶性肌张力障碍**。但睑痉挛常伴有面、口、下颌、喉、颈等邻近肌群的张力障碍性运动。这种**节段性肌张力障碍**有时亦称Meige综合征,但称为**颅-颈肌张力障碍**更为确切。

最常见的是**颈肌张力障碍**(cervical dystonia),按其在头部的位置,可分为斜颈、颈侧倾(laterocollis)、颈前倾(anterocollis)、颈后倾(retrocollis)和以上异常体姿的联合。女多于男(3:2),通常于年届50岁时起

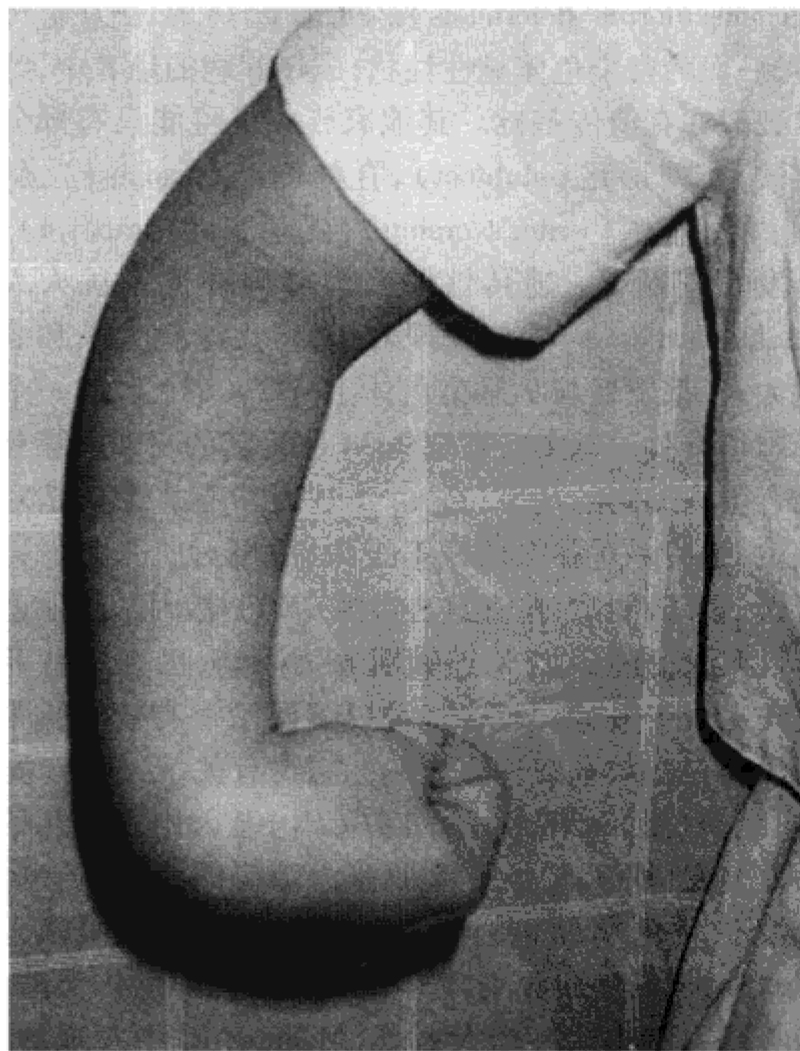


图445-1 右臂远端的局灶性肌张力障碍。

病。约半数病例诉述局部疼痛,作为神经根病并发症的颈肌张力障碍,约见于20%。颈肌张力障碍病人中,约半数伴有头颈震颤。后者可能是肌张力障碍性的,只见于病人试图保持颈部伸直时;也可能是特发性,即无论头部位置如何,震颤都持续存在;还可能是肌张力障碍和特发性兼而有之。约半数病人反映家族成员中亦有震颤及肌张力障碍之类运动障碍。颈肌张力障碍病因多属不明。约15%病例可以归咎于局部外伤和亲精神药物所致。

发生机制

肌张力障碍的病理解剖情况尚无所知,研究提示为基底神经节(特别是壳核)和脑干功能失常。脑影像检查和尸检常为正常。死后生化分析做得不多,也未发现任何普遍性改变。但二维磁共振光谱法发现对侧感觉运动皮质和豆状核中GABA水平减低。

原发性肌张力障碍

原发性肌张力障碍约占90%。儿时起病的原发性肌张力障碍,即过去所称**变形性肌张力障碍**(dystonia musculorum deformans)。儿时起病的常为遗传性,一般为常染色体显性性状;成年起病的患者中,约半数似亦有遗传基础。其他家族成员可能只有部分症候,如畸形足(clubfoot)、脊柱侧凸(scoliosis)、斜颈、书写痉挛(writer's cramp)、夜间磨牙(bruxism)、特发性震颤等。遗传性肌张力障碍在德系犹太人(Ashkenazi Jews)中似发现较多,但无论犹太人和非犹太人,都发现与9号染色体上q32~q34区的一个标志物有关。近来已发现9q34座为新的三磷酸腺苷结合蛋白编码的基因(*torsin A* 基因),有3个碱基对缺失,致使一对谷氨酸残基丧失,故可对肌张力障碍者做此基因测试,检查这种异常 *DYT*1 基因。其他遗传性肌张力障碍如X连锁肌张力障碍,已在一些非律宾家族中报道。还有一种以多巴治疗有效的肌张力障碍,与14号染色体上一标志物有关,已从鸟(氨酸)三磷(酸)-环水解酶1(*GCH*1)基因中发现几处独立突变(DYT 5)。此型肌张力障碍的特征是有昼夜波动,一天将结束时障碍最重。除DYT 1肌张力障碍外,原发性肌张力障碍还发现另几种遗传类型。从美籍德裔人的一个大家族(Mennonite)中发现的、颅颈和肢体肌张力障碍,已鉴定到的基因是在8p21~q22,此症(DYT 6,8p21~q22)的临床表现与DYT 1相似,但肌肉受累更重,包括头颈。还从一个德国家族中发现一种成年起病的常染色体显性遗传病,主要以颈和喉肌张力障碍的表现为主(痉挛性发音困难,spasmodic dysphonia),即DYT 7,基因缺陷在染色体18p。另一遗传性原发性变应性肌张力障碍(genetic primary torsion dystonia)即DYT 13,标定在染色体1p36.13~36.22,表现为颅、颈或上肢肌张力障碍。有一个肌阵挛性张力障碍家族,基因已标定在7q21,以后发现 ε-肌聚糖有功能丧失性突变。

继发性肌张力障碍

个别情况下,肌张力障碍能鉴定特异和可矫治病因(图445-1)。这里最重要的例证之一就是**Wilson病**,另于本书第224章详为讨论。这种常染色体隐性遗传病,约半数病例以神经症状起病,年届20~30岁时出现。

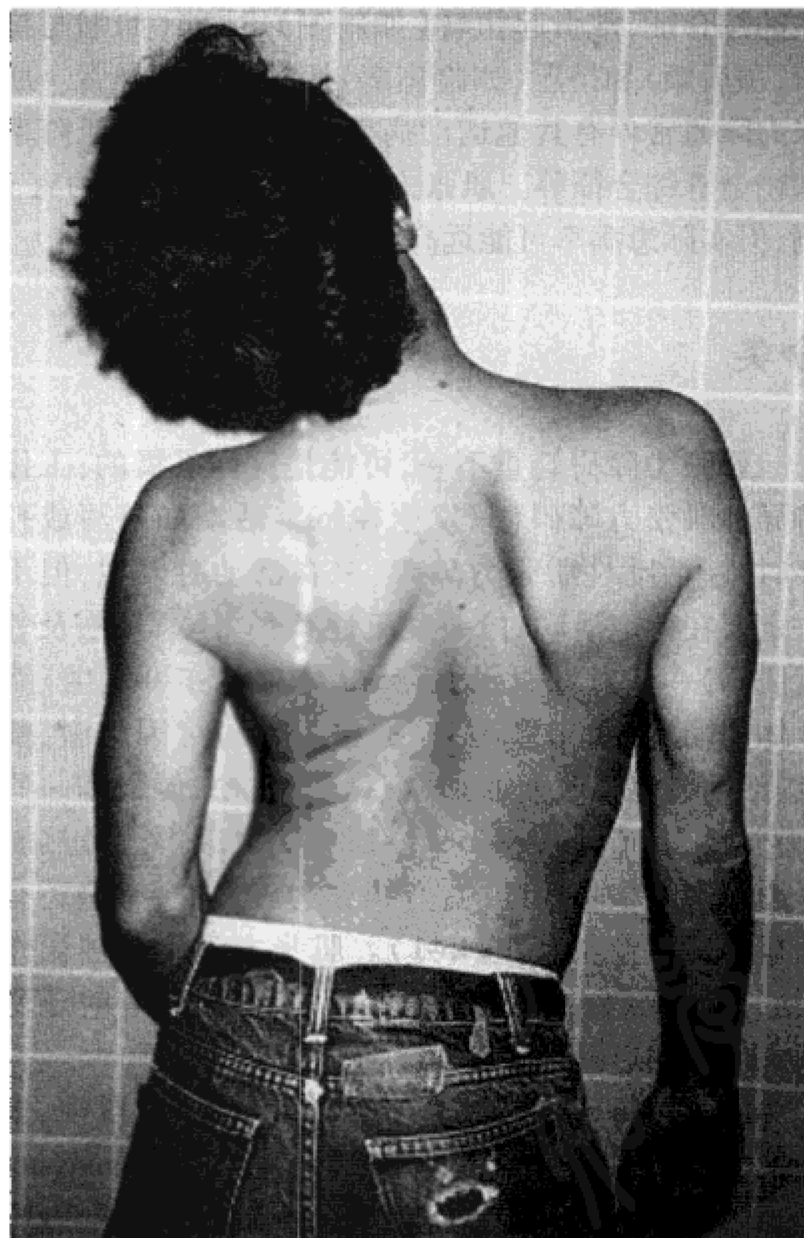


图445-2 躁狂-抑郁病人因各种抗精神病药所致继发性肌张力障碍(躯干肌张力障碍)。

迟发性肌张力障碍(tardive dystonia)是一种持续型肌张力障碍,因接触多巴胺胺受体阻滞剂所致,包括强安定药如氯丙嗪(chlorpromazine)、硫利达嗪(thioridazine)、替沃噻吨(thiothixene)、氟奋乃静(fluphenazine)、氟哌啶醇(haloperidol)、洛沙平(loxapine)、阿莫沙平(amoxapine)等以及某些止吐剂如丙氯拉嗪(prochlorperazine)、甲氧氯普胺(metoclopramide)等(图445-2)。左旋多巴(levodopa)也能引起间歇性肌张力障碍(局灶性肌张力障碍可能是帕金森病的起始症状)。一切由药物引起的肌张力障碍,如有可能应停用肇因药物或予减量。与局灶性、节段性及广泛性肌张力障碍不同,偏侧肌张力障碍(hemidystonia)大多都能发现病因,包括皮质下梗死、动静脉畸形、脓肿、肿瘤和其他损害,有些是可以手术治疗的。还有很多病因,也有可能引起继发性肌张力障碍,但能加治疗者屈指可数。

治疗

治疗包括支持疗法(如放松技术、辅助物)、药物、肉毒毒素(batulinum toxin)注射和手术。抗胆碱能药有时有效,应用最多的是苯海索(trihexyphenidyl),应由小量开始,缓渐增至耐受量,可用到60 mg/d。有些儿童是能耐受这样剂量的,但成人则常因抗胆碱能性副作用而只能用到20~25 mg或更小。晚期病例可加用多巴胺脱失及多巴胺受体阻滞剂。肌弛缓剂(如地西泮〈diazepam〉或劳拉西泮〈lorazepam〉)、巴氯芬(baclofen,口服或持续鞘内注射)和卡马西平(carbamazepine)有时亦有效。约10%儿童或少年起病的肌张力障碍病人,左旋多巴可使病情改善,因此所有儿时起病和部分成年起病的肌张力障碍,都应试用左旋多巴。顽固性局灶性肌张力障碍,向挛缩肌群内注射可致麻痹的肉毒杆菌素,可收暂时效验;● 节段性肌张力障碍亦然,但收效率较低。但此法治疗,最好是由长于此道的有经验医师施行。

虽经药物(包括肉毒毒素注射)治疗,社会及职业活动仍受其累的肌张力障碍病人,有时可受惠于手术,如眼轮匝肌部分切除术(orbicularis myectomy)治疗睑痉挛,颈神经根切断术(cervical rhizotomy)治疗颈肌张力障碍,以及丘脑切开术、苍白球切开术和丘脑下核或苍白球深部脑刺激治疗偏侧或广泛性(远端为主)肌张力障碍等。这些手术虽对多数病人有效,但却可能伴发严重并发症,症状复发率亦高,故只能作为最后选择。

舞蹈病

HUNTINTON 病

Huntington 病(HD)为外显率完全的常染色体显性遗传病,表型为染色体4p16.3上一新基因的扩展三联体重复序列。痴呆和各种情绪与精神性改变甚为突出。美国HD流行率估计每100 000人中约4~8例。虽然约10% HD是在20岁前起病的,但发病高峰年龄是在四至五旬间。幼年型HD最先出现的常为进行性帕金森综合征、痴呆和癫痫发作。成年型HD则常以隐匿发生的笨拙(手脚不灵活)和偶发坐立不宁性短时随机运动开始。最初这些无目的性活动可能掺杂和掩匿在正常有意识活动中,而使舞蹈症(chorea)的发现推迟。舞蹈症常从远端部位开始,但随着病情的发展,可成为全身性运动,并使随意性运动中断。HD病人的典型表现是很难保持伸舌和紧握不放,步态亦常为不规则和不稳定的舞蹈样,步态踌躇。其他运动症状如构音障碍(dysarthria)、咽下困难和体姿失稳定性(posture instability)等。

精神神经症状可能先于运动改变,表现如人格改变、冷漠、退出社交、激越、冲动、抑郁、躁狂、妄想、偏执、憎恨、幻觉、精神病等。认识改变主要表现为近期记忆缺失和判断障碍(第433章)。进行性运动障碍、痴呆、大小便失禁终至监管和死亡。成人HD从起病到死亡病程约15年,幼年型8~10年。

HD被认为是真正的常染色体显性遗传病,因为纯合子的临床表现与杂合子似无不同。引起此病的突变为一个大(210 kb)基因IT15的5′端CAG重复序列的不稳定增大。该基因位于4p16.3,编码蛋白称为**亨廷蛋白**(huntingtin)。扩展的CAG重复使靠近氨端一聚谷氨酰胺段延长而使亨廷蛋白发生改变。未受累者的重复数10~29拷贝,HD基因则为36~121。中等大小的CAG重复自30~35。有几份研究发现重复数与起病年龄为反相关性("早现性")。病情进展速度一般是亲代传递的HD更快,而与CAG重复长度无关。但分析DNA的三核苷酸重复的扩展情况为诊断提供了一项可靠试验。

HD尸检改变为神经元缺失和皮质及纹状体胶质增生,特别是尾状核处。患区神经元有核内包涵体,轴突营养不良,现在还不清楚这些改变是由于还

是引起细胞死亡，以及它们与遗传突变的关系。有人认为突变亨廷蛋白中聚谷氨酰胺段扩展在核内聚集，形成难溶性淀粉样纤丝，这些物质的集结，就会以某种方法干扰细胞的正常代谢。

舞蹈症主要似与纹状体神经元向外侧苍白球(GPe)投射的缺失有关，而僵硬-运动缺失症状还与纹状体神经元向内侧苍白球(GPi)投射的缺失有关。中等大小棘神经元(spiny neurons)(正常约占纹状体所有神经元的80%)的缺失，可使γ-氨基丁酸(GABA)合成大为减少。乙酰胆碱活动减少，可能反映胆碱能性纹状体中间神经元变性。

临床须根据舞蹈病、情绪改变、进行性痴呆和提示常染色体显性遗传的家族史，才能作出可靠诊断。由于自发突变的情况很少，因此如无家族史，亲代血缘关系(paternity)即有可疑，或为诊断有误。

治疗

治疗为对症疗法，但近来有证据证明：卡佩酶(天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶)(caspase)抑制剂如米诺西林(minocycline)可能有神经保护作用，至少对Huntington病的动物模型如此。精神病可用安定药如氟哌啶醇(haloperidol)、匹莫齐特(pimozide)、氟奋乃静(fluphenazine)、硫利达嗪(thioridazine)等，可使症状改善，但这些药物能引起迟发性运动障碍(tardive dyskinesia)和其他不良效应，故只能在绝对必要时应用。单胺氧化酶脱失剂如利血平(0.25~8 mg/d)及丁苯那嗪(tetrabenazine，试用药，北美尚未普遍应用)可使舞蹈症减轻，也不会引起迟发性运动障碍，疗效亦与多巴胺阻滞剂相当。遗憾的是这些药物能引起抑郁、镇静、静坐不能(akathisia)和帕金森征，或使之加剧。抗焦虑剂和抗抑郁剂对某些病人可能有助。

对HD的遗传方面，应与病人坦诚讨论，为病人和亲属提供非指导性咨询。尚无症状者须在生育前确定自己所处疾病状况这一事实，也使HD家族承受着非同寻常的严重压力。因此需要提供多学科性综合帮助，包括遗传咨询(第36章)，物理和职业治疗，营养咨询，结合药物治疗等内容，务使HD患者获得最佳医疗。已有几项研究发现“环境优化”(enviromental enrichment)可使动物模型的病情发展放慢，因此也应引用于临床。

其他舞蹈病

除HD外，其他罕见的遗传性舞蹈病还有**良性遗传性舞蹈病**(benign hereditary chorea)(儿时开始的非进行性舞蹈病)和**阵发性运动障碍**(paroxysmal dyskinesias)，后者表现为短程舞蹈样手足徐动(choreoathetosis)或张力障碍(dystonia)，有散发性(非运动促成)和突发性随意运动引发性(运动促成)之分。**老年性舞蹈病**(senile chorea)为一罕见症候，患者于60岁后出现舞蹈病，而无神经行为症状及HD家族史。有些病例据报道也有与HD相同的病理改变，有些则以壳核变性为主，而非尾状核。

神经棘红细胞症(neuroacanthocytosis)亦称“舞蹈病性棘红细胞症”(chorea-acanthocytosis)，一般于年届30~40岁时出现，伴有咬唇和咬舌的自残征象、广泛性舞蹈症、舌肌张力障碍以及运动与声响性抽搐等征象。其他表现如癫痫发作、肌萎缩、反射缺失、血清肌酸磷酸激酶水平增高等。湿血片或Wright染色快干涂片可见红细胞15%以上皆为棘红细胞。神经影像检查常能发现尾状核萎缩。此病以常染色体隐性遗传方式出现最为常见。

Sydenham舞蹈病现已罕见，为自身免疫病，以A族链球菌感染后最为常见，为风湿热症候的组成部分(第309章)，但与关节炎和心肌炎不同，它们在感染后很快出现，而舞蹈病及各种神经行为症状，可能要延至6个月以后才会出现。妊娠期间发生舞蹈病(妊娠舞蹈病，chorea gravidarum)以及因口服避孕剂和在系统性红斑狼疮过程中发生的舞蹈病，发病机制可能也与此相似。

手足徐动症

手足徐动症(athetosis)是以扭动为特征的徐缓形式的舞蹈病，最常见于大脑麻痹、核黄疸(kernicterus)、早熟、戊二酸尿症(glutaric aciduria)、卒中后偏瘫和其他病因性早年脑损害等引起的静态脑病时。有些病人的运动障碍是在几十年无明显改变后发生进展的。手足徐动症药物治疗常无效。

投掷症

投掷症(ballism)是一种强烈投掷性大幅度粗大形式的舞蹈病，由于非随意性运动一般只发生在身体的一边，故称**偏侧投掷**(hemiballism)。此症发生前，常先有一侧轻瘫，与对侧丘脑下核(STN)或邻近结构的出血或缺血性卒中有关。偏侧投掷的次常见原因

有脓肿、动静脉畸形、脑外伤、高渗透压性血糖增高、肿瘤和多发性硬化等。这些损害大多累及STN,但STN外损害偶亦有发生此症的报道。治疗舞蹈病的多巴胺阻滞和脱失剂,对多数偏侧投掷者皆有效益,但此病通常不出数周即可自行消失。个别经久未愈、内科治疗无效的偏侧投掷症,可做对侧丘脑切开或苍白球切除术。

推荐阅读

❶Bissel J,Kanovsky P,Ruzicka E,et al. Efficacy and safety of a standardised 500 unit dose of Dysport (clostridium botulinum toxin type A haemaglutinin complex) in a heterogeneous cervical dystonia population:Results of a prospective,multicentre,randomised,double-blind,placebo-controlled,parallel group study. J Neurol,2001,248:1073 – 1078.
前瞻性随机双盲安慰剂对照多中心协作组试验证明:肉毒杆菌毒素规范化剂量(500单位)注射治疗异质性颈肌张力障碍安全有效。

推荐阅读

Gates G. Huntington aggregation and toxicity in Huntington's disease. Cancer,2003,361:1642 – 1644.
复习Huntington病时细胞死亡的发生机制。

Chuang C,Fahn S,Frucht SJ. The natural history and treatment of acquired hemidystonia:Report of 33 cases and reveiw of literature. J Neurol Neurosurg Psychiatry,2002,72:59 – 67.
获得性偏侧肌张力障碍的病因、自然病史和治疗,报道33例并复习有关文献。

Hayflick SJ,Westaway SK,Levinson B,et al. Genetic,clinical,and radiographic delineation of Hallervorden-Spatz syndrome. N Engl J Med,2003,348:33 – 40.
Hallervorden-Spatz综合征为常染色体隐性遗传病,特征为进行性痴呆,张力障碍,痉挛及其他运动障碍,与铁在基底神经节中聚集有关。过去认为是Hallervorden-Spatz病,现按进行性神经变性类疾病重新分类为脑内铁聚集型神经变性症(neurodegeneration with brain iron accumulation)即NBIA。由于发现很多病例都与*PANK-2*基因突变有关,因此现在把这类病人列为泛酸激酶相关性神经变性(PKAN)。

Ondo WG,Tintner R,Thomas M,et al. Tetrabenazine treatment for Huntington's disease-associated chorea. Clin Neuropharmacol,2002,25:300 – 302.
作者等证明:单胺脱除剂丁苯那嗪治疗Huntington病有关的舞蹈病有效。

Opal P,tintner R,Jankovic J,et al. Intrafamilial phenotypic variability of the DYT 1 dystonia:From asymptomatic TOR1A gene carrier status to dystonic storm. Mov Disord,2002,17:339 – 345.
报告一个DYT 1肌张力障碍大家族中的表型差异,从无症状*TOR 1A*基因携带者到肌力障碍暴发性发作。这是最常见的原发性张力障碍。

(王贤才,郭聚甫,唐娟利 译;曾汉英,程晓光,袁梅琴 校)

第 446 章
遗传性小脑性共济失调和痉挛性截瘫

Eva L. Feldman

小脑性共济失调

遗传性小脑性共济失调(hereditary cerebellar ataxia)是可由儿童或成年起病的进行性病变,儿童中最常见的进行性遗传性共济失调是 Friedreich 共济失调,引起儿童共济失调的次常见病:共济失调性毛细血管扩张症(ataxia-telangiectasia),另于第 267 章深入讨论。成人共济失调,至少已发现 14 种迟发性小脑病,现在分类为脊髓小脑性共济失调(SCA)1~14 型。

FRIEDREICH 共济失调

定义和病因

Friedreich 共济失调是累及中枢和末梢神经系统及其他很多脏器的三核苷酸重复病(trinucleotide repeat disorder)。9 号染色体长臂上 GAA 不稳定扩充,使 f 蛋白(frataxin)受到破坏,该蛋白功能现仍未获悉。未受累者的 GAA 重复正常长度是 10~21 拷贝,Friedreich 共济失调时的扩充增至 200~900 拷贝。病情轻重与拷贝数相关,疾病表型的不同,亦缘于此。拷贝数较多的,神经缺失也更重。因此 Friedreich 共济失调在三核苷酸重复病中是很独特的,即为常染色体隐性疾患而提前(anticipation)现象。f 蛋白对铁在线粒体的排出和利用似极重要。由于铁在线粒体中的聚集涉及氧自由基的产生,因此 f 蛋白丧失可能引起氧化性线粒体损害。

流行率

携带者频率估计是 1:100,患病率为 1:50 000。

病理

Friedreich 共济失调病人,尸检时可见脊髓萎缩,Clarke 柱和背根神经节中神经元缺失。脊髓小脑束、锥体束、背柱束和末梢神经都已变性,脑干和小脑中小细胞缺失。心室肥大及心肌慢性间质纤维化亦常见。

临床表现

符合以下条件的病人,可以作出 Friedreich 共济失调的临床诊断:(1)青春期起病;(2)进行性共济失调并有下肢深腱反射消失;(3)Babinski 征阳性(伸跖反应);(4)病史 5 年以上,家族史符合常染色体隐性遗传,一个家族常只一人受累。其他常见临床表现有眼震、构音障碍、长袜－手套式神经病以及弓形足(pes cavus)和下肢无力等。患者常有心肌病和骨异常,如脊柱后凸和侧弯,少数尚有糖尿病。

诊断

临床症状和体征符合的病人,如遗传检查阳性,即可诊断 Friedreich 共济失调。其他可能具有类似临床表现的诊断项目有维生素 B_{12} 缺乏、血中 β 脂蛋白缺失(abetalipoproteinemia)和维生素 E 吸收选择性缺陷等。

治疗和预后

除支持疗法外,目前尚无治疗可言。由于病变为进行性,患者到二旬中段,一般已不能离床活动。个别病人经过更为良性,临床表现亦不典型。死亡主要

是由于肥大性心肌病而死于心力衰竭。死亡时平均年龄37岁。

脊髓小脑性共济失调(1～14型)

定义和病因

分子遗传学出现前,常染色体显性脊髓小脑共济失调(spinocerebellar ataxia,SCA)的分类甚难,争议亦多。近来遗传学研究的进步,已能将此症分为14个综合征(SCA1～14)。

SCA1,2,3,6,7,8,12是三核苷酸重复病,正常基因产物内为聚谷氨酰胺段编码的CAG重复扩充。SCA1,2,3(即Machado-Joseph病)和7中被破坏的蛋白即共济失调蛋白(ataxin),功能不详。SCA 3是*MJ-DI*基因中CAG扩增所致,这是世界各地常染色体显性SCA最常见病因。SCA6时,CAG重复破坏小脑Purkinje细胞中电压依赖性钙通道,因此SCA6被认为是通道病(channelopathy)。SAC 12中的基因破坏是蛋白磷酸酶2A的脑特异性调节亚单位。SCA4,5,10,11,13,14基因座都已标出,但破坏的基因仍未确定。

流行率

估计携带者频率欧洲为每10万人中1～10例,SCA1～14的流行率尚无统计。

病理

SCA病人尸检可见橄榄体脑桥小脑萎缩,下橄榄体和脑桥中神经元缺失。小脑桥脑束、锥体束和后柱变性。根据SCA分型,神经缺失见于脊髓(前角细胞)、中脑、基底神经节以及大脑和小脑皮质。SCA3的小脑皮质和橄榄体仍完好。

临床表现

这些病变的主要临床表现是共济失调,继以构音障碍和眼肌麻痹(ophthalmoplegia)(表446-1)。其他小脑病征如步态蹒跚(titubation)、轮替运动障碍(dysdiadochokinesia)和辨距障碍(dysmetria)。随着共济失调的加重,患者可能卧床不起。其他临床征象如痴呆、视神经萎缩、视网膜色素变性、耳聋、咽下困难、锥体外和锥体束征以及末梢神经病等。锥体外征如面具脸、齿轮样强直(cogwheel rigidity)、肌张力障碍(dystonia)、手足徐动(athetosis)和舞蹈病(chorea)等。锥体束功能障碍表现如肢体痉挛(下肢尤甚)、反射亢进和Babinski征阳性。

Machado-Joseph病(MJD)和SCA3是等位基因病。MJD最初是在一亚速尔人后裔家族中报道的。3种MJD表型中,共济失调和眼肌麻痹都是常见临床表现。MJD Ⅰ～Ⅲ型的鉴别要点是:

1. Ⅰ型:起病早(平均年龄24岁),锥体和锥体外功能失常明显。
2. Ⅱ型:起病迟(平均年龄40岁)。
3. Ⅲ型:起病最迟(平均年龄47岁),软弱及肌萎缩突出。

诊断

诊断SCA是根据有关症状与体征以及遗传检查

表446-1

脊髓小脑性共济失调的临床表现

疾病	起病年龄(岁)	共济失调	构音障碍	眼肌麻痹	其他
SCA1	30～40	+	+	+	眼震,视神经萎缩,锥体束征,痴呆
SCA2	三旬前期	+	+	+	扫掠慢,肌痉挛,末梢神经病
SCA3	三旬中期	+	+	+	
SCA4	40	+	−	−	感觉性轴突神经病
SCA5	三旬中期	+	+	−	
SCA6	20～40	+	+	−	远端感觉缺失
SCA7	二旬中期	+	+	+	视网膜色素变性,锥体束征
SCA10	三旬中期	+	+	+	
SCA11		+			

阳性。磁共振成像(MRI)可见橄榄体脑桥小脑萎缩。其他有类似临床表现的诊断项目是酒精中毒(第458章)和癌旁性小脑综合征(paraneoplastic cerebellar syndrome)(第188章)。

治疗和预后

脊髓小脑性共济失调目前尚无特异疗法。像所有神经变性症一样,治疗只限支持疗法,意在最大限度保存功能。这些病变虽都是进行性,但未必即是致死原因,决定于SCA类型和病人起病年龄。SCA1型病人一般在起病后约10年卧床不起,发生限制性肺病和进行性无力。SCA1型的主要致死原因一般是肺炎。

遗传性痉挛性截瘫

定义和病因

单纯遗传性痉挛性截瘫(hereditary spastic paraplegia;HSP)亦称Strümpell病,一般为常染色体显性遗传病(70% ~80%),但常染色体隐性和X连锁遗传亦确有之。常染色体显性遗传已知8个不同位点,常染色体隐性HSP 5个,X连锁HSP 3个。已作基因鉴定的是常染色体显性1型和常染色体隐性及X连锁各2型。常染色体显性HSP最常见类型是痉挛蛋白(spastin)基因(2p22)突变所致,由此导致一种功能尚未明了的核蛋白缺失。不同位点所致病变的临床表现主要差别在起病平均年龄上。

流行率

据西班牙坎塔夫里亚地区(Cantabria region)的精密流行病学研究,HSP流行率为每10万人中约10例。

病理

尸检显示:HSP病人锥体束和背柱神经束轴突变性,而脊髓小脑束受累较轻。起源神经元仍完好。末梢神经系统亦未累及。

临床表现

HSP病人符合以下临床条件:(1)进行性步态失常;(2)下肢痉挛状态;(3)反射亢进(4度),Babinski征阳性(伸跖反应)。患者虽感下肢无力,但HSP的病废成分实为痉挛状态。步态缓慢而僵硬,步行不难,但不能跑。其他临床征象如弓形足(30% ~50%);振动感减低;尿频尿急和尿踌躇等。

诊断

HSP可根据临床表现作出诊断。磁共振成像(MRI)可见脊髓萎缩,脑脊液(CSF)检查和神经传导试验皆正常。鉴别诊断包括其他遗传病、结构性损害所致脊髓病、多发性硬化、维生素缺乏和反转录病毒感染等(表446-2)。

治疗和预后

目前尚无特异疗法。对症治疗旨在减轻病废和预防并发症如痉缩等。用药的主要类别是解挛剂如巴氯芬(baclofen)等。巴氯芬口服可使痉挛减轻,但无力则可加重。鞘内注射巴氯芬,初步报道疗效尚佳,但尚未见到这方面的临床对照研究。多数病人是在60~70岁时卧床不起的。

表446-2

遗传性痉挛性截瘫的鉴别诊断

遗传性	**多发性硬化**
多巴治疗有效的肌张力障碍	原发性侧索硬化
脊髓小脑性共济失调	**维生素 B_{12}/维生素E缺乏**
成年起病的肾上腺脑白质营养不良	**感染**
Friedreich共济失调	HTLV-1
脊髓结构性损害	HIV
颈椎关节强硬	三期梅毒
肿瘤	
动静脉畸形	
脊髓空洞症	

HIV=人类免疫缺陷病毒;HTLV-1=人嗜T淋巴细胞病毒1型。

推荐阅读

Patel PI, Isaya G. Friedreich ataxia: From GAA triple-repeat expansion to frataxin deficiency. Am J Hum Genet, 2001, 69: 15-24.
Friedreich 共济失调分子病理学的评述。
Stevanin G, Durr A, Brice A. Spinocerebellar ataxias caused by polyglutamine expansions. Adv Exp Med Biol, 2002, 516: 47-77.
聚谷氨酰胺扩增所致各种脊髓小脑共济失调的优秀综述。
Tallaksen CME, Durr A, Brice A. Recent advances in hereditary spastic paraplegia. Curr Opin Neurobiol, 2001, 14: 457-463.
遗传性痉挛性截瘫进展的综述。

(王贤才,郭秉甫,唐娟利 译;曾汉英,张全,袁梅琴 校)



第 447 章
肌萎缩性侧索硬化及其他运动神经元病

Eva L. Feldman

运动神经元病(motor neuron disease)是选择性累及上、下运动神经元的多种疾病(表447-1)。上运动神经元是大型脑和延髓运动神经元,功能失常将导致肌力减弱、痉挛状态和反射亢进。下运动神经元位于脊髓腹侧,受累时肌力、紧张性和反射皆减低,并有肌纤维自发性收缩(fasciculation)和萎缩。单纯上运动神经元以获得性最为常见,而单纯下运动神经元病则多为遗传性。最常见的获得性运动神经元病肌萎缩性侧索硬化,一般上、下运动神经元皆被累及。近来分子遗传学的发展,遗传性运动神经元病的分类已有改进,对获得性运动神经元病的内在可能病因,也有了更多了解。

肌萎缩性侧索硬化

定义和病因

在所有运动神经元病中,散发的肌萎缩性侧索硬化(amyotropic lateral sclerosis;ALS)约占80%,其余20%只有下运动神经元征,或为家族性ALS(FALS)。80%散发性ALS病人,除进行性肌肉消瘦和无力(下运动神经元征)外,还有肌痉挛、反射亢进和Babinski征(上运动神经元征)。

常染色体显性FALS成年起病,临床和病理表现皆与散发性ALS无异。ALS基因座是1991年在人染色体21q首先报道的。1993年报道在几个FALS家族中,发现胞液铜锌超氧化物歧化酶(SOD1)突变,已从FALS病人中,鉴定到80种以上SOD1错义突变。但SOD1突变在FALS病人中,还只占约20%。SOD1的重要性在于:其他FALS病例和散发性ALS,临床表现都与SOD1病例相同,提示发病机制是相同的。

SOD1是金属酶,有铜和锌活性部位。SOD1为超氧化物阴离子解毒,生成过氧化氢,再转化为水。一氧化氮亦可与超氧化物结合,生成过氧亚硝酸,无需酶即可生成羟基。这些活性氧(reactive oxygen)即可使蛋白和脂类氧化降解而使细胞死亡。FALS是从突变SOD1蛋白增加了不利功能。超量表达突变型SOD1的小鼠发生的神经脱失病,与ALS相似,尽管SOD1活力是正常或增加的。病变轻重与突变型SOD1水平相关,水平愈高,病变愈广泛也更具致死性。

SOD1介导的FALS与散发性ALS间的关系,尚未明了。但是对FALS的研究提出了这样的理论,即散发性ALS可能是一种获得性与年龄相关的SOD1功能改变,使神经系统受到氧化损伤。为散发性ALS

表 447-1

主要运动神经元病

遗传性
- 常染色体显性
  - 家族性肌萎缩性侧索硬化(FALS)
- 常染色体隐性
  - 脊髓肌萎缩
    - Ⅰ型:急性婴儿型(Werdnig-Hoffman 病)
    - Ⅱ型:婴儿后期
    - Ⅲ期:幼年和成年型(Kugelberg-Welander 病)
- X 连锁
  - 延髓脊髓性肌萎缩(Kennedy 综合征)

获得性
- 急性:脊髓前角灰质炎
- 慢性
  - 散发性肌萎缩性侧索硬化
  - 脊髓灰质炎后综合征,运动神经元缺失及脊髓小脑变性,多系统萎缩,Creutzfeldt-Jakob 病
  - 肌萎缩侧索硬化综合征:
    - 运动神经元病合并丙球病或异常蛋白血症,重金属中毒,已糖胺酶 A 缺乏,癌旁运动神经元病
  - 原发性侧索硬化

提出的其他病因还有谷氨酰胺兴奋性毒性(excitotoxicity)或神经毒性改变,神经微丝(neurofilaments)聚集失常和神经趋向性(neurotropism)改变等。

流行率

估计ALS的年发生率为每10万人中2例,世界流行率为10万人中4~6例。

病理

ALS病人尸检可见脑干和脊髓萎缩、运动神经元缺失以及广泛性胶质增生。皮质大锥体细胞缺失,致使皮质脊髓束变性,脊髓外侧柱胶质增生。像其他神经脱失性病变一样,也能见到腹侧神经根缺失以及受累肌群锁骨下神经配置缺失和再配置迹象。

临床表现

ALS是上、下运动神经元病。这种联合病变引起复杂的临床症象。ALS常以进行性无痛性无力出现,开始一般是局灶性的,以后向邻近肌群发展。除无力外,还伴有肌萎缩(彩页7图447-1),常因颈伸肌无力而致头"下垂"(ptosis)。患者常有肌痉挛性疼痛感受。强直状态亦常见,还可能诉述自发性阵挛。随着病程的延长,手足亦可因肌腱失去平衡继发关节挛缩而致畸形。

ALS亦可以延髓功能失常出现,但更常见的情况是在已有肢体和躯干无力的情况下,出现延髓症状与体征。患者出现构音或语言障碍,可能是弛缓性或痉挛性,也可能是弛缓-痉挛性。咽下困难和气哽亦常见,故患者甚易发生气管吸入。自动吞咽动作缺失,可致流涎。

呼吸肌无力常见,少数ALS病人以此症状就医。ALS早期,患者可诉劳力性呼吸困难,休息时频发叹息。随着病情进展,休息时亦感呼吸困难,不能躺卧入睡(端坐呼吸),可有睡眠性呼吸暂停和清晨头痛。体质性症状的发生,反映肌肉质量缺失,咽下及呼吸困难。患者体重减轻,常感疲劳。

神经系统的有些功能,ALS病人仍可保持,包括思维、眼外肌运动、大小便功能和感觉等。当然这些也都有例外,但甚罕见。如有人报道ALS病人中,约1%~2%有痴呆和眼肌麻痹,常为眼失用症(ocular apraxia)的反映。虽然膀胱功能一般皆称正常,但深入检查发现几乎1/3 ALS病人都有尿急和排尿受阻。

有一种名为"原发性侧索硬化"(PLS)的病变,是上运动神经元ALS的亚型,还是一个单独病种,现仍有争议。此症罕见,患者以进展缓慢的痉挛性下身轻瘫或四肢轻瘫而来就诊,但无论临床检查还是诊断试验,下运动神经元皆无受累迹象。以此体征和症状出现的病人,应像散发性ALS病人一样,进行同样诊断检查,治疗对策亦相似。有些PLS病人有以常染色体隐性方式出现的遗传性痉挛性截瘫(第446章)。

诊断

世界神经病学联合会为ALS诊断提出一套指导原则 。按此诊断条件,把人体分为4区:(1)延髓区(颌、面、腭、喉、舌);(2)颈髓区(颈、臂、手、膈);(3)胸髓区(背、腹);(4)腰骶区(背、腹、腿、足)。如延髓区和另二脊髓区或三个脊髓区有上、下运动神经元征,即可确诊ALS。只是二脊髓区有上、下运动神经元征,列为可能ALS;如只一区功能障碍,或二区只限上运动神经元征,或下运动神经元征在上运动神经元征的嘴侧,则为疑似ALS。

如临床所见提示ALS诊断,应做神经传导检查及反复刺激肌电图(EMG)记录,以排除神经肌肉接头处病变(如重症肌无力)和末梢神经肌肉病。ALS解剖情况应为正常,但须由脑和脊髓影像检查证实,并排除结构性病理改变。还须由临床常规实验室检查,以排除ALS相关综合征,包括全血细胞计数和常规生化检查,甲状腺检查,血清蛋白电泳,血清免疫电泳及免疫固定,以及血清VDRL、肌酸激酶、血沉、抗核抗体、类风湿因子等测定,必要时还须检测己糖胺酶A,甲状旁腺激素和癌旁抗体。根据病人临床表现,可能还须加做其他项目。

与ALS有关的最常见综合征,如多神经根病及脊髓病、脊髓灰质炎后综合征、多灶性运动神经病、运动神经元病及异常蛋白血症、重金属中毒、己糖胺酶A缺乏、癌旁运动神经元病以及脊髓(延髓)空洞症等,皆可由EMG、神经系统影像检查和临床实验室检查而除外。ALS可根据神经系统受累成分的解剖分

表 447-2

按神经系统解剖分类的 ALS 鉴别诊断

解剖部位	可能病变
肌肉	特发性炎症性肌病(特别是 IBM),远端肌病,线状肌病,孤立性颈伸肌病,代谢性肌病,眼咽营养不良
神经肌肉接头处	MG,Lambert-Eaton 肌无力综合征
根,丛,神经	神经根病,糖尿病性多神经根神经元病,感染性多神经根病,神经丛病,单神经病,运动神经病
前角细胞	脊髓性肌肉萎缩,BSMA,单肢肌营养障碍,癌旁运动神经病,脊灰后进行性肌萎缩,己糖胺酶缺乏
脊髓	椎关节强硬性脊髓病,脊髓空洞症,MS,肾上腺脊髓神经病,维生素 B_{12} 缺乏,家族性痉挛性截瘫,HTLV-1 脊髓病
中枢神经系统病	帕金森病,Creutzfeldt-Jacob 病,多系统萎缩,Huntington 病,脑干卒中,脑干胶质瘤,枕骨大孔肿瘤
系统性疾病	甲状腺功能亢进,甲状旁腺功能亢进

ALS = 肌萎缩性侧索硬化;BSMA = 延髓脊髓性肌萎缩;HTLA-1 = 人嗜 T 淋巴细胞病毒 1 型;IBM = 包涵体性肌炎;MG = 重症肌无力;MS = 多发性硬化。

类,进行鉴别诊断(表 447-2)。

治疗和预后

直接治疗药目前还只有利洛唑(riluzole)(2-氨-6-〈三氟甲氧基〉苯并噻唑)。[1]本品阻断谷氨酸释出,故可因阻止谷氨酸介导的神经毒性而使病情进展放慢。50 mg 每日二次,一般皆能充分耐受,但有些病人会感到恶心和全身无力。

综观几项临床流行病学研究,散发性 ALS 从症状发生到死亡的平均病程是 27~43 月,中位数为 23~52 月。平均 5 年存活率为 25%。原发性侧索硬化的平均病程要长得多,从症状出现到死亡平均 224 月。ALS 进展持续不已,预后不良,故须加强支持疗法。

治疗应由多学科协作,最好有献身于 ALS 事业的护士或其他专业护理人员协同工作。像流涎、假性延髓症状、抽搐、痉挛状态等,都须给予对症处理。社会工作者帮助处理病人的一般性恐惧、焦虑和抑郁等问题。理疗师帮助病人从事屈伸运动,就所需梏具和辅助性步行器材方面提供建议。职业治疗师则安排适合器材,提高独立功能。吞咽功能减低、语言困难增加时,应有语言病理学家协助观察咽钡试验,提供适当器材,加强与人的沟通与交流。经皮做内镜胃造口术(PEG)的病人,应有营养师来协助安排适宜食谱。肺科医师可以在何时给予非介入性通气处置上,提供有益意见,如安排双水平气道正压(BiPAP)呼吸等,有助于肺部症状的处理;对选择以呼吸机为生的病人,则可协助进行长期护理。

脊髓性肌萎缩

脊髓性肌萎缩(spinal muscular atrophy)是遗传性进行性运动神经元病,起病可在宫内、婴儿期、儿童期或成年期。本文将着重讨论 1~3 型脊髓性肌萎缩(SMA)和延髓脊髓性肌萎缩(亦称 Kennedy 综合征)。这些病变的遗传特征皆已阐明,也比其他脊髓性肌萎缩更为多见,包括远端遗传性运动神经病Ⅰ、Ⅱ型,上肢为主的遗传性运动神经病(Ⅴ型),近端脊髓性肌萎缩,脊髓性肌萎缩所致肩胛综合征等(表 447-1)。

定义和病因

SMA 1~3 是第一类神经性病变,最可能的病因是神经元凋亡(编程死亡)(neuronal apoptosis)的发育缺陷。与染色体 5q13 的连锁关系,使成活运动神经元(SMN)基因得以被鉴定,它的两个拷贝就在 5q13 上。起病最早、病情最重的是 AMN 1 型即 Werdnig-Hoffmann 病,是端粒基因拷贝上外显子 7,8 纯合子缺失(SMNt)所致。使 SMNt 转化为端粒拷贝的突变,引起的疾病表型较轻。这些人是发生 SMA 2(婴儿后期)和 SMA 3(Kugelberg-Welander 病)。SMN 基因在脊髓神经元中高度表达,它与 RNA 剪接有关。NAIP 外显子 5、6 缺失或基因完全缺如,见于 45%~65% SMA 1 病人和 20%~40% SMA 2、3 病人。NAIP 突变能影响 SMA 的病情轻重。

流行率

SMNt突变携带者频率估计为1:50。SMA 1(Werdnig-Hoffmann病)的累计发生率为每8000名新生儿中约有1例。

病理

SMA病人尸检可见脊髓萎缩,α-运动神经元缺失以及运动神经元变性和神经胶质增生。由于腹根萎缩,由这些神经根和运动神经元配置的肌群萎缩,镜检可见神经缺失和再配置。遗传测试推出前,肌肉活检是临床诊断SMA 1,2,3的主要途径。

临床表现

根据定义,SMA 1(Werdnig-Hoffmann病)是从宫内或生后3月内起病的。患婴出现严重弥漫性无力、肌张力减低、反射减低或缺失和肌纤维自发性收缩。一般死于呼吸衰竭,50%患婴在7月龄前夭亡,95%死于17月龄前。

SMA 2(婴儿后期发病型)和SMA 3(Kugelberg-Welander病)的病情比SMA 1为轻。起病在18~24月龄以前。患儿可能从未站立或步行过,早期即有脊柱侧弯和呼吸功能不全;寿命缩短。SMA 3是表型最轻的,常于儿童后期甚至十岁时起病,出现近端对称性无力,但尚能独自站立和步行。随着时间的推移,一般会发生缓慢和轻度功能缺失。SMA 3死于成年期,是否会使病人寿命缩短,尚未肯定。

诊断

SMA 1~3的诊断,须在相应临床症候基础上,再做遗传测试。95%患者都有SMN缺失。携带者测试目前还只能以连锁分析(linkage analysis)的方法进行。肌电图和肌肉活检可见神经缺失,但如已做分子诊断,即无需做此检查,一般是在考虑此病诊断前进行的。脑脊液(CSF)化验正常血清肌酸激酶增高只见于SMN 3。

SMA 1须注意与婴儿肉毒中毒(infantile botulism)鉴别,后者亦可有类似临床征象。高频反复神经刺激时肌电图,肉毒中毒可见减弱而SMA则无此改变。大便检查肉毒毒素可确诊为婴儿肉毒中毒。SMA 2、3须与慢性失髓鞘性多神经病鉴别,SMA时CSF蛋白正常,神经传导检查亦正常。SMA 3的临床表现与遗传性运动感觉性神经病(Charcot-Marrie-Tooth病)相似,除遗传测试外,鉴别诊断主要是SMA 3病人神经传导检查正常,而遗传性运动感觉性神经病时则否。

治疗和预后

目前尚无有效疗法。SMA 2和3患儿可能受惠于被动和主动理疗、轻便梏具以及必要手术矫治脊柱侧凸。

延髓脊髓性肌萎缩

定义和病因

延髓脊髓性肌萎缩(bulbospinal muscular atrophy;BSMA)是1968年Kennedy及其同事首先报道的,故亦称Kennedy综合征。BSMA为三核苷酸重复病,CAG扩充为雄激素受体基因第1外显子中聚谷氨酰胺段编码,位于染色体Xq11-12。从延髓和脊髓运动神经元已发现突变型雄激素受体的核包涵体、聚集和蛋白水解过程失常,病理改变可能即缘于此。现在还不清楚,这种突变为什么是引起运动神经元病,而不是像其他雄激素受体突变时那样,发生睾丸女性化(testicular feminization)。

流行率

BSMA为X连锁隐性遗传病。流行率尚未明确,一般认为BSMA是成年起病的SMA中最常见的类型。

病理

BSMA病人尸检所见与SMA 3相似。脑干和脊髓轻度萎缩,α-运动神经元缺失,运动神经元变性和胶质增生。受累肌群活检可见神经配置缺失和再配置。

临床表现

BSMA 平均起病年龄 30 岁，年龄范围 15 ~ 60 岁。50%患者乳房增大。患者可以面、舌和近端无力而来就医。常有咽下困难、构音障碍和咬肌无力。无力是对称性的，发展缓慢，历时数十年，到年届 50 ~ 60 岁时，只能以手杖或扶车活动。自发性肌纤维收缩主要在面部，腱反射减轻或消失。患者常有轻度体姿性震颤，振动感轻度缺失。无上运动神经元征。

诊断

诊断 BSMA 须根据有关临床症候及遗传测试阳性结果。病情轻重与 CAG 扩充大小直接相关。起病年龄较轻，病情较重的人，聚谷氨酰胺段扩充也较长。根据上运动神经元征缺如，可以鉴别 BSMA 与肌萎缩性侧索硬化。肌电图和肌肉活检亦为常检项目，因为肌酸激酶水平常增高(可达 10 倍)，可见慢性神经缺失征，由此亦可对 BSMA 与肌萎缩及其他肌病作出鉴别。

治疗和预后

尚无特异疗法。现正探索激素的临床作用。患者寿命一般不受影响。但目前治疗仍只限于支持疗法，如协助离床活动等。

A 级论证文献

❶Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V, et al. ALS/Riluzole Study Group: A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. N Engl J Med, 1994, 330: 585 - 591.
利洛唑治疗肌萎缩性侧索硬化的对照试验。

推荐阅读

Friedlander RM. Apoptosis and caspases in neurodegenerative diseases. N Engl J Med, 2003, 348: 1365 - 1375.
神经变性类疾病时的细胞凋亡与卡佩酶关系，本文复习 ALS 及其他神经变性类疾病时的特异性细胞死亡途径，对新药开发应很有启迪。

Orrell RW, Figlewicz DA. Clinical implications of the genetics of ALS and other motor neuron diseases. Neurology, 2001, 57: 9 - 11.
ALS 及其他运动神经元病(FALS, SMA, SBMA)综述。

Pestronk A. Neuromuscular Disease Center, St. Louis, Washington University School of Medicine, Neuromuscular Disease Center, 2003.
华盛顿大学医学院神经肌肉病中心收集的神经肌肉病有关资料，可由遗传、近期基础研究、治疗等方面检索：http://www.neuro.wustl.edu/neurcmuscular.

(王贤才，郭聚甫，唐娟利 译；曾汉英，夏雅阁，袁梅琴 校)

第448章
多发性硬化和中枢神经系统髓鞘脱失病

Richard A. Rudick

中枢神经系统(CNS)髓磷脂(髓鞘质)(myelin)是少突胶质细胞膜的延伸,1个少突胶质细胞(oligodendrocyte)为多达20~30个不同CNS轴突节段提供髓鞘,每节长度不到1 mm。少突胶质细胞膜延伸以向心方式包围轴突,形成髓鞘(myelin sheath)。高度密实的成熟髓磷脂,是由与水合蛋白层并列而平行的二分子脂层构成的,包括脑苷脂、磷脂和胆固醇等成分的脂类,约占髓磷脂干重的75%。髓磷脂中蛋白为蛋白脂质蛋白(proteolipid protein)、髓磷脂碱蛋白、髓磷脂相关性糖蛋白和一些能由电泳分开的含量较少的蛋白。活跃的髓磷脂合成是从子宫内开始的,延续到生后2年,以后在儿童和青少年期也还在合成,但进展较慢。成熟髓磷脂在整个一生中都以较慢速度更新。无论是成长中还是成熟髓磷脂,都很易在本篇所述疾病中受到损伤。

表448-1是一些髓磷脂病的分类。获得性病变与发育性病变应分开。多发性硬化(multiple sclerosis,MS)及其变异型是这类疾病中最常见的。病毒感染、营养障碍和缺氧-缺血性损害也能引起CNS髓鞘脱失。末梢神经病与末梢神经髓鞘脱失有关(第461章,第462章)。脑白质营养不良(leukodystrophies)虽罕见,但却予人颇有启迪,因为近来遗传和生化研究的进步,已使很多这类疾病的发生机制得到阐明。

多发性硬化

定义

多发性硬化(MS)病因不明,临床是根据典型症状、体征和发展情况确定的,病理学特征是散在性炎症、髓鞘脱失和轴突损伤区,脑、视神经和脊髓皆可受累。MS症状一般初见于15~50岁,每次炎症性髓鞘脱失发作都可伴有临床症状,是为“**复发**”,此后多数患者都会有一定程度的恢复,构成本病早期的典型复发-缓解过程。诊断须凭间歇性或进行性CNS症状,并有临床或MRI两处以上CNS白质损害为证,患者年龄适当,别无其他解释(如复发性卒中)。诊断是由临床特征作出的,现在实验室检查是支持诊断而不

表448-1

髓磷脂病
特发性,可能为自身免疫性
复发性或慢性进行性髓鞘脱失(多发性硬化及其变异型)
单相性髓鞘脱失(可能是多发性硬化的首发征象)
视神经炎
急性横贯性脊髓炎
急性播散性脑脊髓炎;急性出血性脑白质病
感染后,有时伴有发疹
预防接种后
病毒感染(第453章,第455章)
进行性多灶性脑白质病
亚急性硬化性全脑炎
营养性病变(第458章)
联合系统病(维生素B_{12}缺乏)
胼胝体髓鞘脱失(Marchiafava-Bignami病)
中心性脑桥破坏
缺氧-缺血性后果(第440章)
迟发性缺氧后脑髓鞘脱失
进行性皮质下缺血性脑病
脑白质营养不良
CNS髓磷脂原发性受累
肾上腺脑白质营养不良(Schilder病)
Pelizaeus-Merzbacher病
海绵状变性
其他(Alexander病,Cananvan病)
中央末梢神经系统
异染性脑白质营养不良
球样细胞(Krabbe病)

是诊断的依据。

病因

MS 始发病因尚未明了，但现在一般都认为发病机制涉及免疫介导的炎症性髓鞘脱失和轴索损伤。脑病理检查可见反映免疫病理过程的特征：血管周围淋巴细胞和单核细胞浸润；损害中有Ⅱ类 MHC 抗原表达；被激活的细胞分泌化学因子、淋巴细胞因子和单核因子；但无明显感染迹象。提示自身免疫发病机制的其他证据是：

(1) MS 病人血液和脑脊液(CSF)中的免疫学改变，主要如选择性鞘内体液免疫活化、淋巴细胞亚群异常以及血液和 CSF 中活化淋巴细胞数增多。
(2) MS 与某些 MHC Ⅱ类同种异型的相关性。
(3) 免疫调节剂的临床效应：MS 可因免疫抑制剂的应用而改善，干扰素-γ(IFN-γ)治疗则因刺激免疫反应而使病情更为加剧。
(4) 妊娠期间病情活动性减低，但像其他自身免疫病如类风湿性关节炎等一样，产后即可复燃。
(5) MS 与实验性变应性脑脊髓炎(experimental allergic encephalomyelities; EAE)有相似处，后者是指一种动物模型，易感动物接种髓磷脂蛋白如髓磷脂碱性蛋白或蛋白脂质蛋白，即能诱导复发性炎症性髓鞘脱失。

流行病学研究提示环境和遗传因素在 MS 中的病原性作用。由于本病地域分布不均，还有数起点源性流行(point-source epidemics)发生，提示环境因素的作用。迁移研究(migration studies)进一步提示：只有在青春期前与某种环境因素有过接触的人，以后才会发生 MS。过去 30 年来的深入研究，也未能确定感染性病因，但一种以上普遍存在的病毒引发此症，促使易感者发生自身免疫性病变的可能性，仍在积极研究评估中。

同卵双生中发病一致性(concordance)明显增高(与异卵双生比较)，MS 发生的家族性聚集，发病风险的种族差异，以及与Ⅱ类 MHC 同种异型的相关性等，都可说明遗传影响是非常明确的。近来通过群体性遗传研究，已发现约 10 个待鉴定的备选基因座。像其他人类复合病一样，现在认为：MS 的遗传基础是环境因素与一些易感性和抗性基因(resistance gene)相互作用的最终结果。但是确定临床表型和病情轻重的疾病修饰基因(disease-modifying genes)仍未鉴定到。免疫学、流行病学和遗传学资料都支持这样的观点，即有遗传易感性的个体在儿童时期接触某种(或某些)环境因素(也许就是一种普通病毒)，以后即可发生免疫介导的炎症性髓鞘脱失。

发生率和流行病学

不同群体中 MS 年发生率自每 10 万人中1.5～11 例不等。有几份研究认为发生率在与时俱增。如明尼苏达州厄姆司特县提出年发生率在逐渐增加，1905—1914 年间为每 10 万人中约 1.2 例，至 1975—1984 年已增至每 10 万人中约 6.2 例。所有研究的发病高峰年龄都是 20～40 岁，并都以女性为多。

世界流行率因地而异。北美、北欧、澳大利亚和新西兰对 MS 发病情况已有充分研究。东西半球的 MS 皆以温带为多，接近赤道时渐少。北美、加拿大和北欧的 MS 流行率至少为每 10 万人中 100 例，在某些地区甚至在每 10 万人中达到 300 例以上，而在热带每 10 万人中不到 5 例。在高发地区内，也有区域性差异的报道，有几份报告指出 MS 在一些小区域内聚集。像丹麦法罗群岛就报道过：二次世界大战后 20 年间 MS 大量涌现，提示某种尚待鉴定的环境因素影响。

病理

MS 病人的脑、视神经和脊髓都有髓磷脂脱失区散在，大小不一，直径从 1 mm 到数厘米不等。组织学表现正常区与髓鞘脱失区一般境界明晰，但由正常到稀少到裸露轴突是逐渐出现的。有些区域广泛存在髓磷脂的部分脱失。虽然 CNS 中任何有髓鞘区都能出现斑块，但最常受累区是视神经、脑室周围的大脑白质和脊髓颈段。

MS 损害的发生，最先出现的是血脑屏障破坏，继以静脉周围单核细胞浸润，此后很快出现局限性髓磷脂破坏区。活动性髓鞘脱失处都会有巨噬细胞进驻，似为髓磷脂脱失所必需的。CNS 小血管周围为 B 淋巴细胞和浆细胞，CNS 实质则为 T 淋巴细胞和单核细胞浸润。急性 MS 损害还伴有免疫反应产物，包括免疫球蛋白、白介素、干扰素和肿瘤坏死因子等。组织水肿约于 1 月后到达顶峰，此后再经数月演化，即

进入永久性髓鞘脱失性胶质瘢痕,少突胶质细胞匮乏。初期改变后,有幼稚少突胶质细胞出现,试图恢复轴突髓磷脂。但髓鞘再形成(remyelination)是不完全的,慢性损害时,似停止在前髓鞘化少突胶质细胞阶段。随着病情的进展,轴突变性和髓磷脂脱失,即可导致进行性脑萎缩。此过程一旦超过阈限,就会发生进行性神经破坏,即进行性 MS。

实验室检查

脑脊液

CNS 内免疫活化是 MS 的主要特征。80% ~ 90% MS 病人 CSF 中免疫球蛋白水平增高,反映鞘内体液免疫活化的存在。正常情况下,CSF 丙种球蛋白含量在蛋白总量 13% 以下,MS 病人常大为增高。CSF 丙球凝胶电泳后,70% ~ 80% 病人都能单独出现"寡克隆"性条带(OCB)。CSF OCB 亦可见于 CNS 感染和炎症性病变时,偶亦见于肿瘤和卒中病人。CSF 游离 κ 轻链水平增高不如 OCB 增高多见,但其对 MS 的特异性则比 IgG 改变为高。

测定 CSF 和血清 IgG 及清蛋白水平,计算 CSF IgG 合成速率,即能对 CNS 内抗体合成量做出定量评估。MS 病人 CSF 蛋白正常或稍见增高,如 >75 mg/dL,诊断应另做考虑。CSF 细胞数几乎皆 <50/μL(单核数),>100/μL 应追查感染性病因。髓磷脂破坏释出髓磷脂碱蛋白(MBP),进入 CSF,可由放射免疫法测得。MBP 水平在一定程度上与病变活动性和损害所在部位有相关性,正常人和 MS 病人静止期皆无此物检出。病情活动时,MBP 水平亦随之增高。这种增高可以作为病情活动性指数,但对 MS 并无特异性;其他病因性髓磷脂损伤(如急性脑梗死)时 CSF MBP 也会增加。

感觉诱发电位

髓磷脂可使动作电位迅速传递。任何原因所致髓磷脂缺失,都会使传导速度减慢或造成传导阻滞。由视、听或体感刺激反应,可以测定感觉通路传导速度。其中应用最广的是测定视诱发电位(VEP)刺激后的潜伏期(第 423 章)。多数实验室里,正常 VEP 潜伏期 <105 毫秒。潜伏期增加表明该侧视神经失常。诱发电位被认为是临床检查的延伸,可对特定通路内损害进行客观测定。但在监测病情发展和治疗效验上,尚未证实有何意义。

影像检查

CT 脑扫描有时能在白质中发现低密度区,但这种影像检查敏感性较差,一般是不能发现异常的。因此 CT 扫描已大致为 MRI 所取代。临床已有 MS 明显改变的病人,85% 以上病例都能由头部 MRI 扫描发现异常。典型损害(图 448-1)是多灶性,中间和 T2 加权 MRI 上为高强度,主要见于脑室周围大脑白质、皮质下白质、胼胝体、小脑、小脑脚、脑干和脊髓。MRI 常能发现比临床预料的更多高信号损害,静脉注射顺磁剂如钆,可以发现急性损害,在 T1 加权影像上为高信号。系列检查证明特定损害的钆强化出现和消失时间约为 4 周。MRI 已广泛用于 MS 的确诊和其他疾病的排除。但 MRI 改变对 MS 并非特异性,特别是对年过 50 的病人,他们常会发生意义难以肯定的非特异性 MRI 信号改变。MRI 对直径在 6 mm 以上、靠近侧脑室的损害,特别是伴有脑干、小脑和脊髓损害时,特异性增加。钆增信号损害以 MS 复发-缓解期最为常见,到本病较后期即渐减少。T1 加权影像上低强损害即所谓黑洞,为组织缺失灶区。脑萎缩定量评估,无论是区域性还是全脑性,都与不可逆性神经性病废相关。系列 MRI 可以对治疗效果和病情进展做出评估。以磁共振为基础的更新技术如磁化转移成像(magnetization transfer imaging)和 MR 光谱法(MR spectroscopy)(第 424 章)还能对组织和轴突完整性做出特异性更高的评估。

临床表现和病程

妇女比男子受累为多(3:2)。起病年龄 20 ~ 50 岁,高峰约在 30 岁。偶亦有 12 岁以下儿童和年过半百的成人初现症状。MS 所致临床症候不一,视损害所在部位而定。年龄较轻的病人,常以亚急性或急性局灶性临床症候起病,病变最常见于视神经、锥体束、后柱、小脑、中枢前庭系统和内侧纵束等处。年龄较大的人,常以隐匿的进行性脊髓病出现,如以下肢进行性痉挛性无力、中轴性不稳和膀胱功能障碍等症候的不同组合出现。据一项大系列 MS 病例研究(表 448-2),约 30% 病例是以视觉症状出现的,30% 为感觉症状,20% 为步态或平衡障碍,其余 20% 为其他不

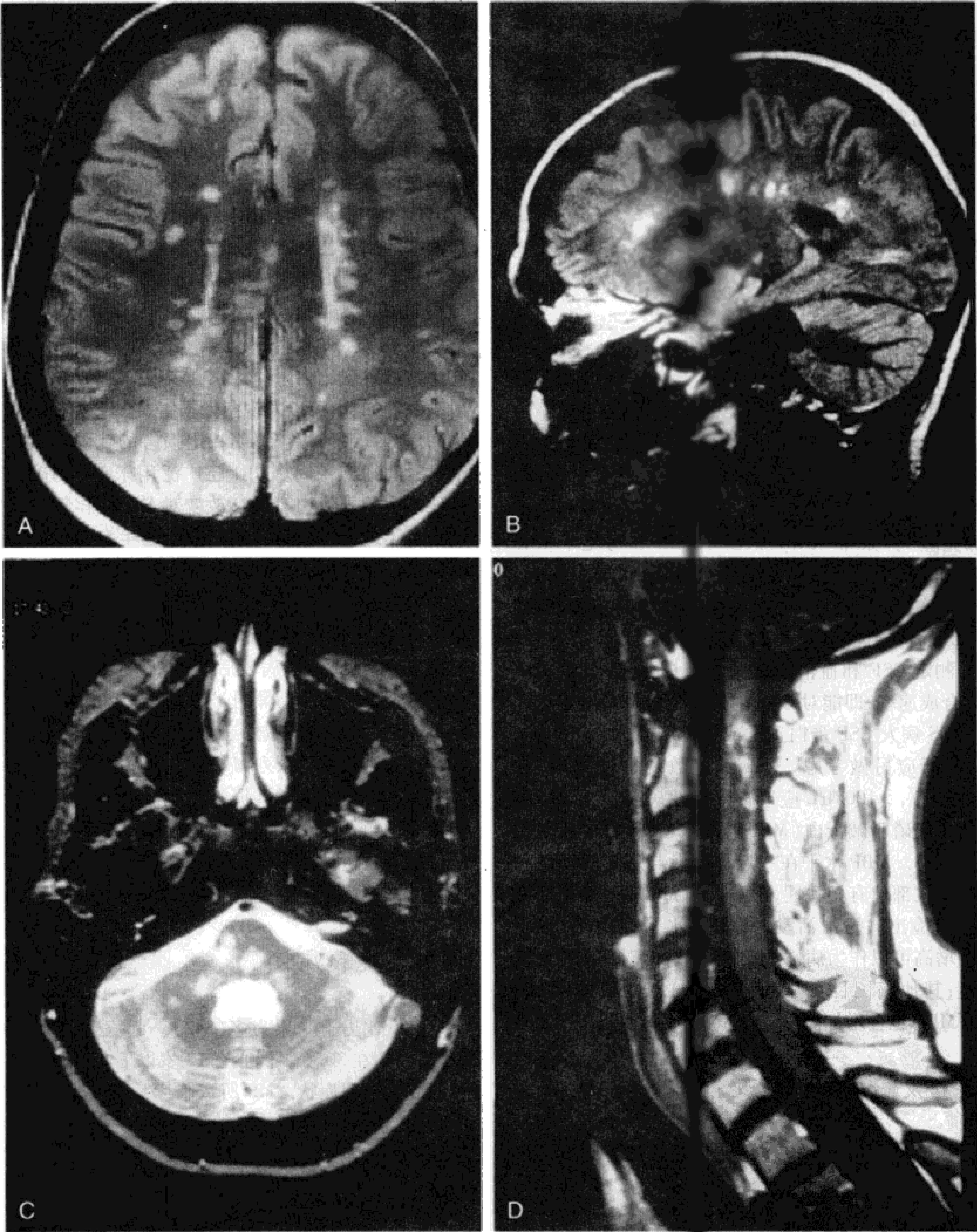


图 448-1 临床确诊多发性硬化病人的脑和脊髓磁共振成像。A，紧依侧脑室体部上方的断面。注意大脑深部白质中侧脑室体附近的无数高信号损害。B，矢状面质子密度影像，显示从侧脑室向大脑深部白质延伸的卵圆形损害。C，小脑中脚水平经脑干和小脑的 T2 加权切面，显示脑桥、小脑脚和小脑等处无数高信号损害。D，经颈髓和 T1 加权钆强化影像，注意损害周围高信号。（克利夫兰基金会神经放射科 Barbara Banger 医师惠赠。）

表 448-2

多发性硬化病人的起始症状*

症状	病例百分数
一个以上肢体感觉障碍	33
平衡和步态失常	18
一眼失明	17
复视	13
进行性无力	10
急性脊髓炎	6
Lhermitte 征	3
面部感觉失常	3
疼痛	2

* 由 Paty DW, Poser CM. Clinical symptoms and signs of multiple sclerosis. In Poser CM (ed). The Diagnosis of Multiple Sclerosis. New York: Thieme and Stratton, 1984, p. 27.

同症状。通常随着病情的进展,还会有新症候出现,老症候复发,残留症状则更加重。

视觉症状如一眼失明、振动幻视(oscillopsia)、复视等。步态失常是由于下肢痉挛性无力、轴心不稳和下肢感觉缺失。痉挛状态包括肌张力增高、反射亢进和肢体痉挛,并有无力和右利性(dexterity)丧失。MS 病人的痉挛性几乎皆累及下肢而非上肢。上肢障碍包括感觉缺失所致手动作笨拙和小脑性共济失调,痉挛性无力亦有,但较少见。膀胱功能障碍为尿急和急迫性尿失禁或尿踟蹰而排空不尽。神经精神症状亦常见,如抑郁、情绪不稳、认知障碍等。

有些病人体温增高虽仅 0.5℃,也会使神经功能暂时减低。外界温度增高、剧烈体力活动和发热时,症状亦可暂时加剧。这是由于热度可使轴突传导减慢,但在体温恢复正常后,新添症状可在数小时内消失。

经过以上初次发作后,至少 80% 病人会有数周至数月好转,改善程度不一,有些是稍见好转,有些病人的神经症候几可完全消失。虽然多数病人早期都有加剧和缓解,但随着时间的流逝,每次发作的恢复渐少,留下固定性障碍和病废,病程亦转为慢性进行性。约 30% 病例从一开始即为慢性进行性过程,特别是 45 岁以上病人。所有病人中,约半数患者起病 10 年后,仍能操持家务,坚持上班。起病 15 年后,约半数病人步行已需手杖。起病约 25 年后,至少已有半数病人虽有帮助亦已不能行走。另一方面,还有些人(约达 1/3)处于两种极端状态,即无任何病废,或活动已严重限制,而于起病若干月内,卧床不起。从临床起病到死亡平均历程 35 年,最终死于尿路感染或褥疮所致脓毒症、吸入性肺炎或自杀。

影响病程的因素

MS 的唯一可预测因素是对具体病人的不可预测性。但是现在也已获悉:有些情况是与预后较差有关,即起病即为进行性病变,以运动和小脑症候为主,初诊时头部 MRI 已有几可作出诊断的病变。反之,提示预后较好的指征是初次发作后恢复程度高、以感觉症状为主和症状发生 5 年后仍为良性表型。这些因素中,似以 MRI 上所见改变的轻重,对今后病废的提示作用最大。

有几项研究发现:几乎任何类型的感染都会使病情加剧的风险增加。估计是由于免疫系统活化,MS 活动性亦随之提高。像很多自身免疫病一样,妊娠期间 MS 活动性也会减低,但至产后会稍增加。不过总的说来,MS 进展不致因一次以上妊娠而有何改变。

诊断

MS 诊断尽管越来越依托于规范脑影像检查、CSF 分析和电生理试验,但 MS 诊断仍应依据临床特征并佐以实验室检查,而不是相反。Schumacher 标准在 MS 诊断中应用甚广。如有适当临床病史,并有以下资料支持,临床 MS 诊断即可成立:

- 神经系统检查有 CNS 功能失常的客观证据。
- 病史或体检提示 CNS 两处以上受累。
- CNS 病主要为白质受累。
- 两次以上发作后继以 CNS 受累,每次发作持续 24 小时以上,相距 1 个月以上,或为逐步渐进性过程,历时 6 个月以上。
- 患者年龄 10~50 岁间。
- 临床症候不能以其他病变做出更好解释。

实验室检查特别是 MRI 在确定多中心性 CNS 损害和排除有关诊断上的作用,越来越重要。新的诊断标准是依据脑和脊髓的多中心性损害。从症状开始就表现为进行性病变的 MS 病人,诊断上还须得到 CSF IgG 增高的支持。

诊断 MS,有两种常见错误。一是有明显的其他诊断选项(表 448-3),但却未予考虑,或未做适当检查,特别是有一非典型症候被疏漏(表 448-4)。最能提示其他诊断的两大要点是症状和体征能以神经系统单个损害来解释,以及从无临床缓解发生。

对局限性病变的患者,肯定会设想为某一能被界

表 448-3

常被误诊为多发性硬化的病变

血管病	感染
脑小血管病	HTLV-1 感染
血管炎	HIV 脊髓病或 HIV 相关性脑炎
结构性损害	Lyme 病
颅颈接合处肿瘤，颅底畸形	**其他情况**
先天性反常	维生素 B_{12}缺乏
颅后窝肿瘤或颈椎关节强硬	Sjögren 综合征
脊髓肿瘤或颈椎病	结节病
变性类疾病	MRI 非特异性改变
运动系统疾病	
脊髓小脑变性	

HTLV-1 = 人嗜 T 淋巴细胞病毒 1 型；HIV = 人类免疫缺陷病毒；MRI = 磁共振成像。

定的非髓鞘脱失性结构性损害。根据临床特征，应通过诊断检查以排除脑或脊髓肿瘤（第 457 章）、动静脉畸形（第 441 章）、颈椎关节强硬压迫颈髓（第 429 章）、颈或胸椎间盘突出（第 429 章）、Chiari 畸形（第 459 章）、脑脓肿（第 449 章）、结节病性脑实质肿块（第 91 章，第 449 章）等。MRI 是最敏感的鉴别性筛检技术，经此检查，现在大多数病例都已无需再做 CT 扫描及脊髓造影。

持续进行发展病人，须考虑变性、感染性及肿瘤性病变。可能误诊为 MS 的病变有脊髓小脑变性（第 446 章）、颈髓空洞症（cervicomedullary syringomyelia）（第 459 章）、颅底陷入症（basilar invagination）、运动神经元病（第 447 章）、HTLV-1 脊髓病（第 372 章）、人类免疫缺陷病毒（HIV）相关性脊髓病或脑感染（第 414 章）、肿瘤（如脑实质淋巴瘤〈第 457 章〉），以及某些代谢病包括个别线粒体细胞病（第 463 章）等。如对称性神经障碍局限于典型神经系统，CSF 无炎症改变，皮质类固醇治疗无效，应想到脊髓小脑变性和运动神经元病。进行性脊髓病应即检测 HTLV-1 及 HIV，还应检查极长链脂肪酸，以除外肾上腺脑白质营养不良（adrenoleukodystrophy；ALD，见后文）。罕见情况下，CNS 狼疮（第 280 章，第 440 章）或维生素 B_{12}缺乏（第 458 章）临床表现亦酷似 MS。诊断时应测定抗核抗体（antinuclear antibodies）及维生素 B_{12}水平（第 280 章，第 440 章）。高血压病人应想到脑小血管病，特别是 CSF 无 MS 典型改变时。MRI 可能有助于 MS 与脑小血管病的鉴别。MS 病人损害更常见于脑室附近，并可累及胼胝体。

第二类常见诊断失误见于无确切神经病变的患者。他们常以非特异性神经症状而被诊断为 MS，如无力、疲惫、麻刺感，有时脑 MRI 还伴有轻微非特异性信号改变。任何时候如无客观神经病征、无力或感觉缺失形式与已知神经解剖系统不符，而病废程度超出临床客观检查所见，都应想到心因性疾病的可能。但是也要充分估计到：MS 亦可以感觉症状、疲劳或其他非特异性症状开始。很多病例都要经过长期随访才能做出确切诊断。

治疗

教育

做出 MS 诊断后，应向病人及其家属提供有关 MS 信息。主要涉及的问题是：(1)“我会发生什么？”MS 病人的主要精神负担之一是不了解疾病的未来走向。对此医生既要承认病程走向难以预测，也要说明病情轻重总体范围，指出很大一部分病人可以在很多年内，神经系统仍保持完好。(2)“我要怎样来控制自己的疾病？”多数病人都想了解可使 MS 好转和加剧的情况。在控制病情上，病人自己需要做的一般就是保持健康生活方式，如健身计划、适当饮食等。(3)“什么时候找医生？”告诉病人需要时就可给医生打电话，每 6～12 月应常规就诊一次。这样可以对神经系统功能障碍情况不断进行检查评估，而需作电话交谈的次数则可逐渐减少。(4)“子女会得这种病吗？”MS 妇女的子女，有生之年发病风险约 3%～5%，这比一般人口的发病风险虽已高出 30～50 倍，但还是很小的。(5)“我能生孩子吗？”前已指出，妊娠对 MS 的影响是可预测的，哺乳对产后病情加剧的发生频度、时间和轻重，似无何影响，而且大量迹象提示：MS 总体病程，包括最终病废程度，不会因为一次以上妊娠而受到影响。因此轻至中度病废妇女的生育安排，主要不是由 MS 而是由其他问题决定的。

表 448-4

诊断多发性硬化的不利警示线索

能以局限性病变解释的综合征
病情持续进展不已，从无临床缓解
无眼动、视神经、感觉或膀胱受累症候
脑脊液正常

仿 Rudick RA, Schiffer RB, Schwetzket et al. Multiple sclerosis: The problem of incorrect diagnosis. Arch Neurol, 1989, 43: 578－583.

常见症状及其治疗

理疗加解痉药可使痉挛性减轻。对此首选药物是γ-氨基丁酸(GABA)激动剂巴氯芬(baclofen),剂量须因人制宜,因为有效剂量范围甚大。巴氯芬治疗须缓渐推进,以免出现镇静和无力效应;不可突然停药,否则可能发生精神错乱和惊厥。地西泮(安定)(diazepam)可用作巴氯芬的辅助,尤宜于因夜间痉挛影响睡眠的病人。即使小量地西泮,亦可使巴氯芬作用增强。替扎尼丁(tizanidine)的解痉作用一般不致使无力加重,但个别病人可因嗜睡和直立性低血压而使其应用受到限制。如巴氯芬增量即有镇静或无力发生,可慎加替扎尼丁。巴氯芬、替扎尼丁或地西泮治疗收效欠佳,或难以耐受这些药物有时伴有的镇静作用,可用另一解痉药丹曲林(dantrolene)。本品作用于肌肉,故其解痉作用几乎皆伴有运动无力。心肌病患者丹曲林须慎用,因有时可致中毒性肝炎。严重痉挛以上疗法皆未收效的病例,可能受惠于巴氯芬鞘内注射,即以可充分移植的输注泵以每日200~800 μg速度持续注入。

肌张力障碍性痉挛(dystonic spasm)是一个以上肢体的复发性短暂疼痛性体姿,但无意识改变及尿失禁。此症甚易由卡马西平(carbamazepine)或苯妥英(phenytoin)控制。共济失调则甚难以药物治疗。意向性震颤(intention tremor)氯硝西泮(clonazepam)治疗可能收效,用药须缓,免致镇静。开始可睡前服药0.5 mg,缓渐增量至达镇静终点,或已有效控制震颤。

约5% MS病人发生强直-阵挛性癫痫发作(tonic-clonic seizure)。MS病人有过一次运动性发作,就预示以后还会再发,故应以足量苯妥英钠治疗。

如有膀胱症状,应检尿、培养、测定残余尿量。如无尿路感染,尿潴留量<100 mL,抗胆碱能药如奥昔布林(oxybutynin)或普鲁本辛(propantheline)即可收效。如有尿路感染,或尿潴留>100 mL,则须做泌尿系检查。

MS病人的疲劳如已造成病废,且非抑郁所致,金刚烷胺(amantadine)治疗有效,剂量为100 mg每日2次。此药无效的病人,有时改用匹莫林(pemoline)或莫达非尼(modafinil)有效。但有些病人只需做一些细心安排如休息、良性睡眠卫生、规律运动等,就能收效。

对热敏感是由于髓鞘部分脱失的CNS纤维传导衰竭。冷水浴及空调可能有助。晚期MS病人病情剧烈恶化可伴有发热,应予严格治疗,特异感染应以适当抗生素治疗。

疼痛综合征包括三叉神经痛或非典型面痛,以短促抽搐样疼痛出现的阵发性肢体感觉异常,烧灼样触物感痛(burning dysesthesias),Lhermitte现象和慢性背痛等,多数病例都是由于共济失调和无力造成的机械性应力作用。三叉神经痛和令人不快的感觉异常,卡马西平治疗有效,阿米替林(amitriptyline)、苯妥英钠及巴氯芬亦可。如药物治疗无效,可做三叉神经根切断术(trigeminal rhizotomy)。慢性下背痛和小腿痛一般可由非类固醇抗炎药(NSAID)及理疗缓解。适当步行支助、踝足矫治器及适当座椅亦极重要。MS病人如有神经根痛,特别是踝或膝腱反射消失时,应注意是否同时伴有椎间盘脱出。

抑郁和感情痛苦常因估计不足而未予充分处理。抑郁之情,在初次诊断此病和病情明显加剧时尤为常见。抑郁使生活质量下降,影响社会交往和本职工作,故应请心理医生调治或以抗抑郁剂积极治疗。一般以5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)更为可取,副作用较少(第426章)。伴有膀胱症状者,可用米帕明(imipramine)或阿米替林,还可使膀胱功能改善。年龄较大和有记忆障碍的病人,可选用抗胆碱能作用较低的三环类抗抑郁剂如地昔帕明(desipramine)或去甲替林(nortriptyline),可能更易耐受。有些MS病人苦于情绪不稳定,影响社会交往,对此小量阿米替林可能有益。

认知障碍可能不易发现,但任何MS病人如工作表现差、家庭关系破裂或在医疗、康复处理中不合作,特别是说不清发生这些情况的原因时,就应想到这个问题。神经心理测试是解决这类问题的重要方法,应包括综合注意力和信息处理、学习和近期记忆、概念形成、解决问题等敏感试验(第423章)。目前尚无有效药物治疗,但病人常能学到补偿对策,并从认知康复治疗中受益。

药物治疗改变多发性硬化病程

为改善MS的长期病程,缩短急性发作时间,已试用过很多药物。当前几乎所有实验治疗都包含MRI对临床转归的评估。

皮质类固醇和血浆交换

短程甲泼尼龙(methylprednisolone)静脉注射,已

成为有明显神经障碍和病废的急性复发病人常规疗法。但临床病情大为加剧时,门诊亦可静注甲泼尼龙1000 mg/d,3日后改为泼尼松60 mg,每晨1次服药,4日后再以12日抽减停药。有一份对照试验指出:40%严重急性失髓鞘性发作病例,皮质类固醇治疗无效,而血浆交换收效良好。

小规模随机试验提示:甲泼尼龙静脉注射周期性脉冲给药,可使病情发展放慢,而早期复发缓解性MS病人比晚期进行性病人收效好,则提示抗炎疗法以早期病例收效较好。但干扰素治疗情况更有说服力,因此已被列为改变MS病程的首选疗法。不仅如此,进入二期发展阶段的病人,类固醇治疗大多收效不佳。

免疫调节剂

已有3种重组β干扰素即干扰素β(IFN-β)、干扰素β-1a(Avonex 和 Rebif)和干扰素β-1b(Betaseron),获准用于复发缓解性MS治疗。IFN-β治疗可使MS复发次数减少,病情减轻,病废程度的发展放慢,MS新损害的数目和容积减低,T2加权扫描上损害积累放慢,还可使脑萎缩速度减低。据临床对照试验,不同产品剂量、用药次数和途径也不相同,如Betaseron和Rebif剂量就比Avonex高;用药频次,Avonex是每周1次,Rebif每周3次,Betaseron为隔日1次;用药途径方面:Avonex为肌肉注射,Betaseron和Rebif为皮下注射。一般说来,IFN-β疗法似能使病情进展放慢,复发减少约1/3,但并无明显证据表明它们相互间有高低之分。不良反应方面,每次注射后都有短暂流感样症状,注射处有炎症反应,这以Betaseron和Rebif较重,二者都是皮下注射。治疗数月后,可能发生中和抗体,而使疗效减弱。以Betaseron治疗的病人,约35%发生中和抗体,Rebif治疗者为20%,Avonex为10%。如中和抗体以高效价持续存在,应改药治疗。

醋酸格拉雷木(glatiramer acetate;Copaxone)已获FDA批准,可使复发缓解性MS病人的复发率减少约30%。本品是由碱性氨基酸构成的多肽,为MBP的分子类似物,据信能抑制对髓磷脂的细胞免疫反应。本品每日皮下注射,主要副作用是注射处红肿反应。

特异性免疫疗法

选择性黏附分子抑制剂也被看好。这类药物能抑制炎症细胞进入CNS。有一种单克隆抗体药:那他珠单抗(natalizumab),能阻断α_4整联蛋白VLA-4作用,临床6月随机试验表明能使脑内新损害形成减少近90%。对复发缓解性MS的终试现正进行中。

对免疫系统有一般性抑制作用的药物,可能也有一定功效。鉴于欧洲研究结果,米托蒽醌(mitoxantrone)已获准用于进行型MS,剂量是12 mg/m^2,3月1次。鉴于心脏毒性,累计极量以140 mg/m^{2}为限。其他已用于MS的免疫系统抑制剂还有环磷酰胺、环孢菌素、硫唑嘌呤、氨甲蝶呤等。慢性进行性MS病人口服氨甲蝶呤每周7.5 mg,2年治疗期间病情恶化的比安慰剂组为少。这样的剂量很少出现明显毒性反应,但临床获益也有限。环磷酰胺和环孢菌素报道也有一定效验,但因毒性反应而使其应用受限。免疫抑制剂疗效一般都是在病情较重的继发性进行性MS病例中测试的,早期MS收效及风险-获益比如何,现仍未详。

多发性硬化的变异型

视神经脊髓炎(DEVIC病)

视神经脊髓炎(neuromyelitis optica)是以部分或完全横贯性脊髓病和视神经炎为特征的综合征。视力丧失和截瘫先后发生,但顺序不一,间隔可以很长。它可能是急性播散性脊髓炎、系统性红斑狼疮(第280章)或结节病(第91章)引起的,也可在典型MS过程中出现,还可能是孤立发生而无明显病因。后面这种情况即被认为是MS的变异型。病理研究提示是自体抗体引起的。

多中心性复发性脊髓炎

有时病人可能出现部分性横贯性脊髓炎的反复发作,脊髓受累病区分开,而无脑或视神经受累。CSF可见细胞数和蛋白增多,但寡克隆条带和选择性IgG增多的情况较少。硫唑嘌呤(azathioprine)可能收效甚好,但也有证据表明这只是罕见案例,由于此型病例很少,因此随机对照试验很难进行。

向心性硬化

向心性硬化(concentric sclerosis)是以髓鞘迅速进行性脱失为特征的罕见类型失髓鞘病,可能是快速

进行性MS的变异型。临床以急性或亚急性行为异常起病,患者与人交流困难、缄默不语,神情冷漠,并有头痛。CSF一般正常。影像检查可见脑白质中广泛性损害。根据临床表现虽能想到向心性硬化,但诊断须凭组织病理学改变。含髓鞘脱失的条带与部分髓鞘脱失的轴突交替,向心性放射排列。髓鞘脱失条带的特征是少突胶质细胞缺失。

与多发性硬化有关的单相病变

视神经炎

视神经炎(optic neuritis)是指一眼或双眼炎症所致急性或亚急性部分或完全失明。几乎所有视神经发炎的病人,患眼、眼周或眼后都感疼痛,不出一两日即可失明。不同程度的视力丧失可持续发展1周。视神经炎可分为球后视神经炎(retrobulbar neuritis)和无力乳头炎(papillitis)两种,前者损害位于视神经后2/3,后者损害位于视神经前部。检眼镜下视乳头炎表现与颅内压增高时的急性视乳头水肿(第465章)相似,不同处是视乳头炎时的视力大为减低。视神经炎时视野检查有一不同程度的中心性或哑铃状暗点。色觉失常,并可有传入阻滞性Marcus Gunn瞳孔(第466章)。球后视神经炎时,眼底检查最初2~3周仍正常,此后乳头即显发白,小血管丧失。一般在数周内,视觉功能几皆有一定程度恢复,由于MS视神经髓鞘脱失而致失明者很少。

好几种病都有视神经炎症候,但以MS最为常见。其他如烟草-营养性弱视、Leber遗传性视神经病、血管炎、任何病因性视神经受压、神经梅毒(第349章)、缺血性视神经病、恶性贫血(第175章)、结节病(第91章)等。视神经炎一般不难与视神经缺血鉴别,后者起病突然,患者年龄较大,视野缺损情况与视网膜动脉闭塞是一致的。压迫性视神经病的视力丧失是缓渐发展的。血管炎和结节病一般皆可由典型眼底改变和眼色素层炎而识别。

很多特发性孤立性视神经炎病人,最终发生MS。几份文献报道的发生率自13%~85%不等,当与随访时间长短有关。如有CSF OGB或脑MRI改变,则可使早期转化为MS的风险明显增加。特发性单一症状性视神经炎病人,如脑室周围有MRI改变,2年内发生MS的概率是35%,5年内发生MS的概率为85%。

静脉注射甲泼尼龙治疗视神经炎,可使整个视力恢复更快,但恢复程度不一定更大。甲泼尼龙静脉注射3日,继以泼尼松逐减(8日内),似可以2年随访期间由特发性视神经炎转化为MS的概率减少约50%。

急性横贯性脊髓炎

急性横贯性脊髓炎(acute transverse myelitis)为脊髓功能失常所致轻截瘫或截瘫。突发性或迅速发生的背或神经根性疼痛后,继以由足部开始的上行性感觉异常和无力。大小便潴留或失禁常见。进展快慢不一,自数分钟(有如梗死)至为时数日的稳定或逐步发展。肿瘤压迫脊髓(第457章)和MS都可在若干天里发展。在相当于脊髓受累平面的特定皮区,还常能见到感觉症状,有时伴有共济失调和不同程度的下肢软弱。特发性横贯性脊髓炎可能不易与压迫性脊髓病鉴别,因此有急性横贯性脊髓炎症候的病人,应立即进行诊断检查。

几种能引起生横贯性脊髓炎的病变中(表448-5),应立即确定或排除的最重要病变是压迫性损害(包括脊髓及硬膜外脓肿〈第450章〉、肿瘤〈第457章〉、椎间盘脱出及外伤〈第429章,第430章〉);动脉炎(第430章)、主动脉夹层形成(第75章)、主动脉手术(第75章)和动静脉畸形(第441章)等所致血管闭塞;

表448-5

急性或亚急性横贯性脊髓病
与感染有关
细菌性
硬脊膜外脓肿
脊髓内脓肿
病毒性(如水痘-带状疱疹病毒)
病毒后(如风疹合并播散性脑脊髓炎)
压迫性
肿瘤(特别是转移瘤)
外伤
椎间盘脱出
血管性
急性硬膜外、硬膜下或脊髓实质出血
主动脉夹层动脉瘤
动脉炎
系统性红斑狼疮
特发性

水痘-带状疱疹感染(第453章);以及自身免疫病(包括MS)等。很多病例深入了解病史,即能提示病因和检查途径。检查必须包括立即进行影像检查,如MRI,注意受累水平,排除脊髓受压。转移瘤对脊髓的压迫可能是急性发生的,尽管肿瘤已存在多周甚至更长时间。椎间盘中心性脱出可对脊髓构成急性压迫而不致产生局部疼痛。素称健康者发生进展迅速的脊髓病,都应想到自发性硬膜外、硬膜下或实质内脓肿,或为动静脉畸形、抗凝治疗或血液病所致出血。约1/3特发性横贯性脊髓炎病人有前驱性上呼吸道或流感样病史。横贯性脊髓炎还可发生在另几种病变之后,包括支原体感染(第304章)和麻疹(第365章)。

横贯性脊髓炎和进展缓慢的脊髓病,都是MS的常见症候,有时为初发症候,有时则在后期发生。但提示脊髓完全横断的症候亦甚罕见。像视神经炎一样,CSF OGB或提示MS的脑MRI改变皆有助于临床确诊为MS。

正确治疗须快捷诊断。如脊髓受压,应立即手术解压,并予抗生素或皮质类固醇治疗,以阻止病情发展,但已丧失的功能则未必有可能恢复。特发性横贯性脊髓病,MS及脊髓受压时,皮质类固醇可使水肿减轻,从而促使功能更早恢复,但对长期后果的影响仍难肯定。特发性横贯性脊髓炎的首选疗法是静脉注射甲泼尼龙。病情严重时,膀胱插管、呼吸支持和对压迫性神经病的防护等,亦属必要。预后相差甚远,从几乎无恢复可言到完全恢复不一,决定于急性坏死程度。

脑白质营养不良

脑白质营养不良(leukodystrophies)(表448-1)是罕见髓鞘脱失病,髓磷脂形成或保持障碍是由于一种由遗传因素决定的生化缺陷。脑白质营养障碍患者年龄从生后数月至20岁上下。有几种生化影响虽已获悉,但大多仍难治愈。

过氧化物酶体病

(如肾上腺脑白质营养不良)

肾上腺脑白质营养不良(adrenoleukodystrophies;ALD)包括两种由遗传因素决定的病变,造成肾上腺和神经系统髓磷脂功能失常。ALD有两种不同类型:X连锁型和一种称为**新生儿ALD**的隐性遗传型,新生儿ALD的特征是发生早,婴儿期即可出现,男女皆有,出现严重精神运动性发育迟缓、癫痫发作、视网膜病、肝肿大和畸形等。

X连锁型ALD虽有共同生化缺陷,表型则颇不一。两种常见表现形式是儿童型和肾上腺脊髓神经病(adrenomyeloneuropathy)。儿童型男孩生后4~8岁前情况正常,此后出现行为改变,认知功能不断下降,数年后终成植物人状态。青年男子的肾上腺脊髓神经病表现为进行性下身轻瘫和膀胱功能失常。几乎所有这样的ALD病人都有肾上腺功能减退,程度则相差甚大。X连锁ALD次常见表型是肾上腺功能减退而无神经系统受累,成人有进行性痴呆,而患者男性亲属虽有同样代谢缺陷,却无症状发生。个别女性杂合子也有类似MS的神经病变。何以共同代谢缺陷而临床表现不一,此中原委仍未获悉。X连锁ALD病人的组织和体液中,无支链、饱和、极长链脂肪酸含量甚高。脂肪积累是由于过氧化物酶体β氧化不足,但酶缺陷确切性质仍未详。X连锁ALD基因和很多突变都已得到鉴定。

男子如有以上临床表现,即应想到X连ALD。CSF的炎症性改变可能与MS时相同,但CSF蛋白则常高于MS。MRI可见后顶枕部白质对称性损害。内分泌检查为原发性肾上腺功能减退。如发现血液、组织或培养的成纤维细胞中极长链脂肪酸水平增高,即可确诊。女性杂合子大多亦可以此法鉴定。突变分析可能对部分病例有助,通过羊水细胞也有可能做出产前诊断。

病理检查可见CNS和末梢神经中广泛髓鞘脱失,无数脂类叠片状包涵体遍布这些组织。很多损害都有淋巴细胞和巨噬细胞浸润,提示发生机制与炎症有关。

X连锁ALD的治疗为补偿肾上腺激素,限制膳食中长链脂肪酸。初步资料提示骨髓移植可使病情进展放慢,目前尚无其他特异疗法。

PELIZAEUS-MERZBACHER病

此症极为罕见,为髓磷脂蛋白脂质(myelinproteolipid〈PLP〉;亲脂素〈lipophilin〉)蛋白基因突变所致慢性家族病。令人惊异的是,正常基因重复像完全缺失一样,也能引起同一病变,可知PLP基因量在少突胶质细胞体内生理稳态上的重要性。本病以X连锁

隐性方式遗传，主要累及男子，婴儿期起病，发展缓慢，造成弥漫性对称性髓磷脂紊乱及大脑和小脑内胶质增生。尚无治疗方法。

异染性脑白质营养不良

异染性脑白质营养不良(metachromatic leukodystrophy;MLD)是最常见的脑白质营养不良，为芳香基硫酸酯酶A(arylsulfatase A)缺乏所致溶酶体贮存病。硫酸酯贮存于少突胶质细胞、施万细胞、神经元、肝、胆囊、肾和脾。患者一般在10岁左右开始发生弥漫性髓鞘脱失，由此导致痴呆、惊厥、脑神经失常，终至严重痉挛或强直。一般于2~4年后死亡。幼年和成年起病亦有报道。成年型MLD病人智力衰退发展可至严重痴呆，并有锥体束和小脑病征。青年人如有行为或精神异常，或出现进行性痴呆，特别是呈痉挛状态时，应想到此症。尿中硫苷酯(sulfatide)排出增多，或白细胞及培育的成纤维细胞中芳香基硫酸酯酶A活力减低，也能诊断。有迹象提示骨髓移植可使MLD发展停止或放慢。

球形细胞性脑白质营养不良
(KRABBE病)

球形细胞性脑白质营养不良(globoid cell leukodystrophy)的生化特征是半乳糖脑苷脂β-半乳糖苷酶(半乳糖神经酰胺酶)(galactocerebroside β-galactosidase)缺乏，见于生后2~3月婴儿，以常染色体隐性方式遗传。少数病例在婴儿后期甚至成年时发生。神经病理学检查可见髓磷脂明显缺失遍及全脑，而有圆形或卵圆形单核细胞存在，大小相当于大神经胶质细胞，或为含半乳糖脑苷脂的不规整多核大细胞即**球形细胞**。外周血白细胞和成纤维细胞中，皆有半乳糖脑苷β-半乳糖苷酶活力检出。患儿常在生后第2年发展为植物人状态。迟发病例是以进行性运动障碍出现，其次是视力障碍。尚无治疗可言；骨髓移植目前还在试验阶段。

A级论证文献

❶Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. Ann Neurol, 1999, 46: 878 - 886.
血浆交换治疗急性中枢神经系统炎症性髓鞘脱失病的随机试验。

❷The IFN-β Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in replasing-remitting multiple sclerosis. 1. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology, 1993, 43: 656 - 661.
干扰素β-1b治疗复发-缓解性多发性硬化，多中心随机双盲安慰剂对照试验证明有效。

❸Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et a. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG) Ann Neurol, 1996, 39: 285 - 294, 1998; 51: 285 - 294.
干扰素β-1a肌肉注射治疗复发性多发性硬化的病情发展。

❹PRISMS Study Group (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis). Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. Lancet, 1998, 352: 1498 - 1504.
干扰素β-1a皮下注射治疗复发-缓解性多发性硬化的随机双盲安慰剂对照试验。

❺Filippini G, Munari L, Incorvaia B, et al. Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: A systematic review. Lancet, 2003, 361: 545 - 552.
作者等的系统复习证明：干扰素类治疗复发-缓解性多发性硬化有效。

❻Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: Results of a phase Ⅲ multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology, 1995, 45: 1269 - 1276.
Ⅲ期多中心协作双盲安慰剂对照试验证明共聚物1治疗复发-缓解性多发性硬化可使复发率减低，病废程度减轻。

❼Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med, 2003, 348: 15 - 23.
那他珠单抗治疗复发性多发性硬化的对照试验。

❽Hartung H-P, Gonsette R, Konig N, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: A placebo-controlled, double-blind, randomized, multicenter trial. Lancet, 2002, 360: 2018 - 2025.

米托蒽醌治疗进行性多发性硬化的安慰剂对照、随机双盲、多中心试验报告。

推荐阅读

Beck RW, Trobe JD, Moke PS, et al. Optic Neuritis Study Group: High-and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: Experience of the optic neuritis treatment trial. Arch Ophthalmol, 2003, 121: 944 – 949.
视神经炎专题研究组对发生多发性硬化高危和低危病人的研究表明,MRI 发现有脑损害的病人,10 年内发生多发性硬化的56%,而无脑损害组发生风险为22%。
Chang A, Tourtellotte WW, Rudick R, et al. Premyelinating oligodendrocytes in chronic lesions of multiple sclerosis. N Engl J Med, 2002, 346: 165 – 173.
慢性 MS 时虽有髓鞘脱失前少突胶质细胞,但它们在病变过程中,虽与轴突接触,但不能包覆轴突,也不能产生新的密集髓磷脂。
Frohman EM. Multiple sclerosis. Med Clin North Am, 2003, 87: 867 – 897.
多发性硬化综述,强调基层医师的作用。
Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: Implications for the pathogenesis of demyelination. Ann Neurol, 2000, 47: 707 – 717.
本文分析髓鞘脱失的4种不同类型,认为 MS 损害发生机制上的异质性,对诊断和治疗应有重要意义。
McDonald WI, Compston A, Edan G. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the Inernational Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol, 2001, 50: 121 – 127.
MS 国际专家组根据 MRI 检查结合临床资料为 MS 提出新的诊断条件。
Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, et al. Multiple sclerosis. N Engl J Med, 2000, 343: 938 – 952.
多发性硬化的发病机制和治疗。
Zivadinov R, Rudick RA, De Masi R, et al. Effects of IV methylprednisolone on brain atrophy in relapsing-remitting MS. Neurology, 2001, 57: 1239 – 1247.
作者等的随机对照临床试验提示:甲泼尼龙静脉注射(脉冲给药),治疗复发缓解性 MS,能防止全脑萎缩,或使其发生推迟,病废延缓。

(王贤才,郭累甫 译;曾汉英,黄云从,袁梅琴 校)

第449章

脑膜周围感染

Roger P. Simon

脑膜周围中枢神经系统感染包括对脑实质的直接侵害(脑脓肿),覆盖脑和脊髓的潜在腔隙的化脓(硬膜外脓肿和硬膜下积脓),造成相邻静脉窦和大脑静脉闭塞的感染(如脑静脉窦血栓形成),以及远处感染性病变(细菌性心内膜炎和脓毒症)对中枢神经系统(CNS)的弥漫性多因素性累及。有时波及脑膜,引起脑膜炎(第312章)。

脑脓肿

脑脓肿(brain abscess)是罕见病,在颅内质块性损害中,只占2%。CNS脓肿是局限而能增大的局灶性感染,临床症候与其他占位性损害如脑肿瘤相似。但脑脓肿进展常比肿瘤快,更易累及脑膜组织。

病因

引起脑脓肿的感染来自脑外,或由脑外部位发展而来。虽然过去几十年来,最常见的诱发因素已有改变,并因医院性质和参照基数而异,但最常见的(表449-1)还是血源性转移,来源不明或来自心或肺,脑膜周围直接蔓延(中耳炎、颅骨骨髓炎、鼻窦炎),近期或过去头外伤或神经外科手术和紫绀型先天性心脏病的相关感染等。血源性感染(blood-borne infections)是通过血液蔓延,而在血流相应脑区形成脓肿的,因此以顶叶脓肿居多。中耳炎和乳突炎感染蔓延是到相邻的颞叶和小脑,鼻窦炎则可波及额叶和颞叶。直到不久以前,城市医院脑脓肿最常见的病因,还是免疫缺陷状态时,作为人类免疫缺陷病毒(HIV;第414章)共同感染而发生的弓形虫病(toxoplasmosis;第396章)。由于复方新诺明(TMP/SMZ)(预防卡氏肺囊虫)、蛋白酶抑制剂和反转录病毒药物的广泛应用,这类脓肿现亦罕见。

病理

临床和实验资料提示:大多数脑脓肿都是经过若干阶段发展而成的,始于脑实质的血行接种,最初1~3日是发生早期脑炎(cerebritis)。多形核白细胞、淋巴细胞和浆细胞等炎症浸润,是在24小时内发生的。第3日,外周血管周围炎症明显加剧。约于感染后4~9日进入脑炎后期,中心区出现坏死,为碎屑和炎症细胞混合物。新生血管至此达其极致。感染区周围出现早期星形细胞反应,约于第10~13日包囊初成。此时坏死中心稍显萎陷,出现发育充分的外周成纤维细胞层。后包囊期在第14日~5周间继续演

表449-1

脑脓肿病因*

病因	病例数
感染途径	
血源性蔓延	32
神经外科手术操作	19
接触感染性中耳炎	17
接触感染性鼻窦炎	11
不明	
微生物类	
革兰阴性杆菌	27
链球菌类	21
葡萄球菌类	9
棒状杆菌类	4
厌氧菌	17
混合菌	16
培养阴性	29
死亡	21

* 1986—2000年治疗的123例资料。

仿 Lu CH, Chang WN, Lin YC, et al. Bacteral brain abcess: Microbiological features, epidemiological trends and therapeutic outcomes. J Med, 2002, 95:501-509.

表 449-2

123 例脑脓肿病人就诊时症候

症候	比例
头痛	55%
意识改变	48%
发热	58%
颈项强直	29%
恶心呕吐	32%
癫痫发作	19%
视力改变	15%
构音困难	20%
轻偏瘫	48%
脓毒症	17%

仿 Lu CH, Chang WN, Lin YC, et al. Bacteial brain abcess: Microbiological features, epidemiological trends and therapeutic outcomes. Q J Med, 2002, 95:501－509.

化,坏死中心继续萎陷,炎症细胞已相对为少。包囊则随着反应性星形细胞的增生而增厚。

细菌学

病原菌差异甚大,当视临床情况而定。最常分离到的是需氧和微需氧性链球菌以及革兰阴性厌氧菌如拟杆菌、普雷沃菌等。其次是革兰阴性需氧菌和葡萄球菌(表 449-1)。放线菌、诺卡菌和念珠菌等则较少见。感染常为多微生物性。约 30% 经抗生素治疗的病人,手术取样培养阴性,抗生素治疗前手术病人,5% 培养阴性。

临床表现

感染症候可能甚微或无。体温正常者几近半数,末梢血中白细胞数 $>11\ 000/\mu L$ 者不到1/3。如无颅内压增高,颈项强直亦罕见。

脑脓肿常以扩张性颅内质块的症候出现(表 449-2)。新近发生的头痛是最常见症状,为穹隆内特别是大静脉窦和脑底硬膜处对疼痛敏感组织的变形或激惹所致。如未予治疗,继续发展,孤立性头痛将更加剧,并可伴有局灶性病征如轻偏瘫和失语,继以神志混浊和昏迷。演变时间可短至若干小时,活动性较差的病原菌,可能延续多日或多周。脓肿波及皮质灰质时,可能发生癫痫。

脑脊液检查

脑脊液(CSF)检查对诊断作用不大,因为结果可能正常,也可能是化脓性脑膜炎改变,决定于脑脓肿分隔包围及其与 CSF 接近情况。更重要的是,由于脓肿常迅速扩大,故腰穿可能使濒临小脑幕疝的风险更为增加。因此,如有可能,应先做脑影像检查,再做此考虑,因为经此检查,可能已无需再作 CSF 分析。

神经影像检查

对比增强计算体层摄影(CT)和磁共振成像(MRI)可用于脑脓肿的诊断和治疗收效的监测。MRI 尤宜于颅后窝脓肿检查,因为它能提供小脑和脑干的无伪差影像。静脉注射钆造影的 MRI,在揭示脑炎、周邻水肿、质块效应程度及伴发静脉血栓形成等方面,优势尤为突出。检查多发性损害,无论是否加用钆剂,MRI 皆在 CT 之上。

脓肿演化可做放射线随访。在早期脑炎阶段,CT 可见一低密度损害,并有部分环状增厚(ring enhancement)。至脑炎后期包囊初成时,可见充分形成的环状增强损害。环状增强一般壁薄、均匀一致,内侧靠近脑室系统隐约变薄。如为增厚、非均匀性或结节性增强,应另作考虑。迟延对比 CT 扫描可见造影剂向中心透线区扩散。至后期包囊阶段,可见充分形成的环状增强,而无造影剂的迟延扩散。其他可能误作脑脓肿的环状增强损害还有原发和转移瘤,消散中梗死或血肿,失髓鞘病偶亦有此情形。

治疗

化脓性脑脓肿以抗生素合并外科抽吸或切除治疗。抽吸的优点是可以鉴定感染菌,即在局麻下,CT 立体导向下进行;切除则须开颅。如质块效应甚为显著,脓肿与脑室表面相连(因而发生破入脑室系统的灾难性事件风险增加),脓肿起于颅后窝(可能压迫脑干),或脓肿已至相当大小(直径 >3 cm),内科治疗已难收效,在这些情况下,皆须手术治疗。适选病例单以抗生素治疗亦甚允当,如手术难以处置的多发性脓肿(见于 10% 病例),以及早期脑炎阶段。如病原菌未被鉴定到,抗生素应覆盖可能性最大的细菌(链球菌和厌氧菌)。常用方案是头孢曲松(ceftriaxone)(或另一对葡萄球菌有效的第三代头孢菌素如头孢噻肟〈cefotaxime〉)2 g 静注每日 1 次加甲硝唑(metronidazole)500 mg 静注或口服每日 3 次。如疑为抗甲氧西林金黄色葡萄球菌(术后感染或静脉吸

毒者),应再加万古霉素(vancomycin)每日30~40 mg/kg,2~3次分注。预防性应用抗惊厥剂能减少癫痫发作风险。

无论抽吸或手术,都应针对分离到的微生物,抗生素治疗4~6周。只用药物治疗未做手术时,抗生素治疗须延至6~8周。临床改善先于扫描异常的消失,特别是药物治疗病人。治疗结束时扫描强化损害仍然存在,可认为病人有复发风险,治疗完成后,仍须扫描周密随访。

预后

目前死亡率为5%~15%,视脓肿所在部位和此前病变性质而定。结局与脓肿大小和就诊时神经功能障碍程度为反相关,而与年龄、病因、脓肿数及皮质类固醇的应用等相关性较低。

硬脊膜外脓肿

硬脊膜外腔内感染可致麻痹和死亡,此症罕见,但却是可以立即诊断和治疗的病因。美国发生率每10 000名住院病人中约有0.5~1例,但静脉注射吸毒者中,发生率明显增多。

临床表现

几乎所有急性发展和大部分亚急性发展病例,皆以系统性热病(发热38~39℃)出现。绝大多数病人病初即有急性或亚急性颈与背痛,局灶性叩击痛突出,颈项强直及头痛亦常见。感染经数小时、数日或数周发展,出现神经根性疼痛(radicular pain),疼痛部位不一,视脓肿所在位置而异。疼痛可能被误作坐骨神经痛、腹内脏器病变、胸痛或颈椎间盘病。如此期未被识别,症状将迅速发展,数小时到数日后,脊髓感染水平远端软弱无力终至麻痹。至此应想到硬脊膜外脓肿(spinal epidural abscess),并予系统性抗生素治疗,紧急进行确诊性神经放射检查。

鉴别诊断包括脊髓的压迫性和炎症性病变如横贯性脊髓炎(transverse myelitis)、椎间盘突出(intervertebral disk herniation)、硬脊膜外出血、转移瘤等,临床根据无系统性感染,一般皆能做出鉴别。但横贯性脊髓炎可能伴有发热,最重要的鉴别特征是发展迅速,24小时内神经缺失征即可达其顶峰。其他可能发生背、颈疼痛或压痛的感染性病变,亦须除外(细菌性脑膜炎、肾周脓肿、椎间隙感染、细菌性心内膜炎等)。硬脊膜下积脓(spinal subdural empyema)亦可发生类似症候,但此症更要少见得多。

病因

硬膜外间隙感染是由邻近蔓延或为远处感染灶血行转移而来。后者最常见的原因是皮肤感染,静脉吸毒者尤易如此。来自腹部、呼吸道和尿路感染者亦属常见。骨髓炎(osteomyelitis)可能直接蔓延,亦可血行播散至此,特别是伴有脓毒症时。邻近感染蔓延,最常见的是腰肌脓肿(psoas abscess)、褥疮(decubitus ulceration)、肾周和咽后脓肿、手术部位、硬膜外插管等。盆腔感染能否取道脊髓静脉到达此间,仍有争议。背部轻微外伤可能在脊椎附近发生血肿,以后再经血流播散。

病理生理

硬膜外间隙的解剖特征决定脓肿部位;硬膜外脓肿发生率与硬膜外间隙容积相关。由于椎管大小相对稳定,而脊髓周径则可改变,故脓肿形成以胸、腰段最大,颈膨大处最小。又因脊髓的硬膜前方与脊柱贴附,故硬膜外脓肿多在后方;加之后方的硬膜外间隙中,脊髓节段无解剖障壁分开,因此脓肿可以发展超出3~5个以上椎段。

由于硬脊膜外腔嘴尾方向未有限制,因此硬脊膜外脓肿时,没有明显脓腔或局灶性包块,使脊髓受到压迫。临床症候常比手术探查时发现的脓液或肉芽组织解剖范围明显为大。很多病人手术或尸检时未见明显压迫现象。因此脊髓功能障碍可能是由于炎症的毒性反应、静脉血栓形成、血栓性静脉炎、缺血和水肿。

细菌学

病原菌鉴定可用探查时所得脓液培养并革兰染色(90%病例),亦可由血培养(60%~90%病例)或CSF培养(25%病例)。最常见的是金黄色葡萄球

菌,其次是链球菌和革兰阴性厌氧菌。结核性脓肿仍常见,在高危群体中可达25%。

诊断

因有发热和脑膜症候,故常做CSF检查。一般皆无特异性改变,葡萄糖含量正常或减低,蛋白含量则增加(400~500 mg/mL),淋巴细胞增多(22~150/mm^3)。脑脊液培养约25%病例有细菌生长,革兰染色则很少为阳性结果。约90%病例末梢血中白细胞增多。

脊椎平片注意临床叩痛处,可见骨髓炎或椎间盘炎、压缩性骨折和椎旁肿块等征。钆增强MRI是检查硬膜外脓肿的首选方法,因为它在揭示硬膜外软组织肿块的颅尾向范围、对脊髓或马尾的质块效应以及椎间盘、椎骨骨髓和脊髓可能存在的异常改变等方面,收效皆极卓著。如再静脉注射钆造影剂,对中心坏死揭示更为真切,提示脓肿而非蜂窝织炎。如无MRI或有技术难度,CT及脊髓造影亦能提供充分资料。但单由CT平片正常,尚不能排除诊断。

治疗

如无抗生素治疗,本病将为致死性。除非培养结果和药敏试验另有提示,经验治疗应以抗酶青霉素类如萘夫西林(12 g/d)或苯唑西林(oxacillin)(12 g/d)做抗葡萄球菌治疗。如考虑有抗甲氧西林金黄色葡萄球菌的可能(手术后感染或当地社区抗甲氧西林菌株高度流行),应用万古霉素,20~30 mg/kg/d,分2次给药。考虑到病情的严重性,多数专家都还加用一种第三代头孢菌素、喹诺酮或氨基糖苷,增加对革兰阴性细菌的覆盖。已确诊为金黄色葡萄球菌脓肿的病例,治疗首选抗酶青霉素,但有人主张加用利福平(300 mg12小时1次),意在借重其对脓腔的穿透力。如未合并骨髓炎,静脉疗法应持续3~4周,如有则需延长至6~8周。过去认为所有病例手术减压皆不可少,现在由于CT/MRI扫描的早期诊断,故在神经并发症发生前,即可开始有效内科治疗。颈椎硬膜外脓肿的内科治疗须严密监护神经症候,因此处可供脓肿扩展的腔隙甚小,而发生四肢轻瘫的可能性又甚大。如血培养阴性,可能须做穿刺或椎板切除术(laminectomy),以确定病原菌。

预后

部分或完全恢复的概率,与诊断时神经功能障碍程度为反相关。除疼痛外别无其他发现的病人,可望完全恢复,不致留下神经缺失征。已有一些无力症状发生的病人,约半数可望完全恢复;麻痹症状<36小时的病人,近半数患者的运动功能仍可望有所恢复。但结核性硬膜外脓肿病人,麻痹持续数周,运动功能亦有恢复的报道。

感染继发静脉窦血栓形成

脑静脉或静脉窦血栓形成可能未发现具体病因,亦可在血液或凝血功能失常(第440章)的情况下发生,还可由于局部或邻近的感染性病变。本文只讨论与感染有关的一类。

脑静脉引流始于注入大静脉窦的小静脉和静脉。静脉窦系统本身因无瓣膜,故位于面及中耳等中心部分的结构如有血块或感染,即可逆向传播。

脓毒性海绵窦血栓形成

颅底尾端硬膜静脉腔室大多皆由海绵窦(cavernous sinuses)构成。垂体窝两侧,紧靠中线蝶窦上方,即为此成对结构。海绵窦包围颈内动脉“海绵部”,奔赴眶顶的第3、4、6脑神经,以及传导前额、眶周、角膜和面颊感觉的三叉神经眼支和上颌支。海绵窦的脓毒性血栓形成,最常见的原因是由邻近蝶窦和筛窦、面部中心部位以及咽或扁桃体等处的感染蔓延而来。

临床表现为头痛或一侧面痛,数日或数周后继以发热,波及眼眶,眼静脉受阻而致眼球突出和结膜水肿。很快动眼神经麻痹。三叉神经第一、二支感觉功能失常和角膜反射减低则程度较轻。相邻眼眶内容物相继受累,视乳头轻度水肿,视力亦稍显减低,有时则可发展至失明。发展至对侧海绵窦或其他颅内静脉窦而致脑梗死,或因静脉引流受阻而致颅内压增高,则可致木僵、昏迷和死亡。

鉴别诊断包括颈动脉海绵窦瘘(注意眶部血流杂音及无热);海绵窦特发性肉芽肿性病变(Tolosa-

Hunt 综合征)和眶部假肿瘤(注意眶内容物相对未受累及);以及眶部蜂窝织炎(感染局限于眶部,而不涉及海绵窦房结构)等。但以上眶部和海绵窦相邻结构的受累,亦常有重合处。

几乎所有病例 CSF 皆不正常,有时出现类似化脓性脑膜炎和脑膜周围感染的改变。最常见的病原是金黄色葡萄球菌,其次为链球菌和肺炎球菌;厌氧感染亦有报道。放射线检查如窦影像检查,注意蝶窦和筛窦。MRI(必要时静脉注射钆造影剂)常因血管组织内正常"流动空白"效应①的缺失而发现静脉血栓形成。颅部 CT 扫描(有时佐以静脉造影剂)的诊断作用较差,但亦隐约可见血栓形成的静脉窦影像增大和增强。MR 血管造影可见颈内动脉海绵窦内部分有外因性狭窄。

治疗须赖早期诊断,感染的鼻窦应即引流,静脉注射特异性抗葡萄球菌药物如萘夫西林或苯唑西林。肝素抗凝可使脑缺血的相关发病率减低,但在感染情况下做此治疗是否允当,仍有争议。

侧窦血栓形成

侧窦(lateral sinus)脓毒性血栓形成,来自中耳的急或慢性感染。症状为耳痛,继以头痛、恶心呕吐和眩晕,历时数周。检查多数病人皆发热。耳科检查几皆有改变,乳突可有肿胀。第Ⅵ脑神经可能麻痹,其他局灶性神经病征罕见。约半数病例视乳头水肿,CSF 压力大多增高,特别是右侧窦闭塞时(它是上矢状窦的主要静脉管道)。CSF 一般正常,但也可能出现脑膜周围炎症性改变。

治疗为抗生素静脉注射,抗菌谱应包括葡萄球菌和厌氧菌(萘夫西林或苯唑西林加青霉素或甲硝唑)。手术引流(乳突切除术,mastoidectomy)可能亦有必要。颅内压增高很少须直接处理,除非视力已有障碍。结局一般均佳。

矢状窦脓毒性血栓形成

矢状窦(sagittal sinus)血栓形成罕见,感染来自化脓性脑膜炎、筛窦或上颌窦感染经静脉管道蔓延、颅底复杂骨折感染以及个别神经外科创口感染。临床症状包括颅内压增高有关症候(头痛、恶心、呕吐),可迅速发展为木僵和昏迷。皮质梗死可致癫痫发作和轻偏瘫。发展速度、症状轻重和预后,皆与窦内血栓形成部位有关。如仅窦的前1/3阻塞,症状较轻,发展也较慢。如血栓形成发展至窦的中和后1/3,则病情恶化进展更快,恢复前景亦较差。

半数以上病人有 CSF 改变。开放压力增高与矢状窦受累程度平行,淋巴细胞增多一般反映伴有脑膜或脑膜周围病变。

放射线检查如在脑血管造影静脉期显示矢状窦正常,即可除外此窦的脓毒性血栓形成。MRI 亦常能作出诊断,可见受累静脉窦内信号强度异常增加(无"流动空白"),对比增强 CT 扫描,可在横窦与矢状窦交接处(窦汇区)看到对比空白效应,即所谓 δ 征,为腔内血块周围的对比剂。

治疗

静脉注射抗生素,应针对由脑膜病变或脑膜处发现的细菌,最常见的是金黄色葡萄球菌(包括抗甲氧西林菌株)、β-溶血性链球菌、肺炎球菌和革兰阴性需氧菌如克雷伯菌等。初期治疗应包括萘夫西林和一种第三代头孢菌素。对 β-内酰胺(β-lactam)明显过敏的病人,可以万古霉素(vancomycin)控制葡萄球菌。伴有鼻旁窦炎时,应予手术引流。肝素治疗在脓毒性静脉血栓形成中尚少尝试,但在非感染性静脉窦血栓形成中的应用经验则证明:可使发病率和死亡明显减低。

感染性心内膜炎的神经并发症

神经并发症约见于1/3细菌性心内膜炎(第310章)病人,也是该病一般死亡率的3倍。并发症大多来自瓣膜赘生物。二尖瓣性心内膜炎病人中,脑(而非系统性)栓塞较为常见。无论何种细菌感染,栓子都是在治疗前或治疗早期发生的,到治疗进入2周,栓塞风险已大为减低。栓子在脑内的去向,与脑血流相关,因此多数栓子都堵塞在大脑中动脉的末梢分支,引起轻偏瘫。局灶性癫痫发作亦有之。

抗凝不能使栓塞的发生减少,却可使脑出血的风险增加,因此自身瓣膜心内膜炎病人不应抗凝,除非

①flow void,磁共振成像中指流动的液体如血液不产生信号。——译者

确有令人信服的理由。但人造瓣膜心内膜炎病人仍应抗凝,除非已有中枢神经系统栓塞事件,或已发生真菌性动脉瘤(mycotic aneurysm),这样抗凝就应暂停数周。

真菌性动脉瘤病人中,约 2% ~10% 合并心内膜炎,且急性比亚急性为多。大脑中动脉最易受累,这与先天性浆果样动脉瘤也是不同的。动脉瘤性扩张是怎样发生的,仍有争议,但以感染性赘生物栓塞为其始发因素,则已为人接受。动脉瘤破裂死亡率 80%,故早期诊断甚为重要。哪些人应做血管造影,亦未肯定。但临床或放射线检查有脑或它处栓塞症象的病人,应列为高危组。已提出的其他血管造影指征还有严重头痛(疑为动脉瘤出血所致)。如血管造影确定动脉瘤尚未破裂,则单用抗生素治疗即可消除。患者应由随访性影像检查,证明动脉瘤确在缩小,否则即应手术治疗,切除动脉的感染部分。近端真菌性动脉瘤病人,围手术期发生卒中的风险比远端受累时为高。

心内膜炎期间还可能合并小的脑脓肿,宏观脓肿则罕见,且大多是发生在急性而非亚急性心内膜炎时。但多发性微观脓肿像脓毒症一样,也能引起弥漫性脑病。这样的损害 CT 扫描可能失察,亦非手术引流所能收效。应对原发病做抗生素治疗。

有神经并发症的病人,约 70% CSF 中细胞增多,但还有为数不详的 CSF 并未受累的病人,亦有此改变。CSF 改变可能与化脓性脑膜炎相似(多形核白细胞为主,蛋白含量增高,葡萄糖水平减低),亦可为脑膜周围感染型改变(淋巴细胞为主,蛋白含量稍高,葡萄糖水平正常)。还可有出血性改变。化脓性 CSF 伴有脑膜刺激征,为毒性微生物感染所致。

硬膜下积脓

积脓(empyema)是已成腔隙的感染,这里就是把硬膜和蛛网膜分开的腔隙。脑内局限性感染中,约 1/5 是硬脑膜下积脓,为鼻窦感染经逆行性血栓静脉炎直接或间接蔓延而来,其次是来自未获治疗的慢性中耳炎。一侧积脓最为常见,因为大脑镰能阻止感染通过中线;但双侧和多处同时发生积脓的情况也是有的。约 1/4 病例发生皮质静脉血栓形成或脑脓肿,化脓性脑膜炎则较少。

起始是慢性中耳炎或鼻窦炎症状,并有一侧性头痛(此征普遍都有)、发热和意识迟钝。以后常继以呕吐、脑膜症候和局灶性神经改变(轻偏瘫或癫痫发作)。如仍未获治疗,意识混浊加重,脓毒性肿块和下方脑组织肿胀很快即可引起静脉血栓形成或死于脑疝。主要鉴别诊断是脑膜炎。颈项强直和意识混浊二者皆有,但视乳头水肿和偏侧性神经缺失征则以积脓时为多。因怀疑脑膜炎而做腰穿,可见颅内压增高,CSF 蛋白含量增多,细胞增多以多形核白细胞为主,葡萄糖含量一般正常。对此增强 CT 或 MRI 皆可诊断积脓,可见脑外有一新月形肿块,紧依颅骨内板下方,大脑凸面或半球间裂上方,有一增强边缘。MRI 对感染本身和内在脑实质性水肿,揭示皆更真切。

治疗除须对脓腔立即手术引流外,尚须针对开颅时发现的细菌,静脉注射大量抗生素。硬膜下积脓的细菌学特征,与前述鼻窦炎和脑脓肿的情况相似。由于癫痫发作甚为常见,故应预防性应用抗惊厥剂。

如皮质未因静脉血栓形成而致梗死,则预后殊佳,但有约 1/3 病人还会留下慢性癫痫。

硬脑膜外脓肿

硬脑膜外间隙感染,最常与硬膜下积脓偕发,单由慢性鼻窦炎和中耳炎所致者较少。临床症候为头痛和发热,并因伴随的硬膜下积脓和脑脓肿而有局灶性神经病征。诊断可由 MRI 或对比增强 CT 扫描(可在硬膜外腔见到外周增强的豆形损害),脓肿应做手术引流,继以系统性抗生素治疗。无并发症病例预后殊佳。

恶性外耳炎

恶性外耳炎(malignant external otitis)是高龄糖尿病人中的一种坏死性骨炎,相关细菌是铜绿假单胞菌即铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*),原是外耳正常菌丛的一员。此时引起外耳炎,不再遵守正常解剖局限,病人迅速出现耳痛、面部浮肿、颅底骨髓炎和化脓性脑膜炎,伴有多支脑神经麻痹。治疗须从速,可用抗假单胞菌青霉素或第三代头孢菌素加一氨基糖苷或环丙沙星。手术清创(surgical debridement)一般只能切除能接触到的坏死组织,很难达到清理颅骨的程度。死亡率甚高。

推荐阅读

Calfee DP, Wispelwey B. Brain abscess. Semin Neurol, 2000, 20:353 – 360.
有关脑脓肿的综述,包括流行病学,发病机制,病原微生物学,临床表现,诊断,治疗,预后等内容。
Greenlee JE. Subdural empyema. Curr Treat Options Neurol, 2003, 5:13 – 22.
硬膜下脓肿的当前诊断和处理。
Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. N Engl J Med, 2001, 345:1318 – 1330.
成人感染性心内膜炎的治疗,包括抗凝和真菌性心内膜炎。
Reihsaus E, Waldbaur H, Seeling W. Spinal epidural abscess: A meta-analysis of 915 patients. Neurosurg Rev, 2000, 23:175 – 204.
过去45年来硬脊膜外脓肿915例荟萃分析。

(**王贵才,郭惠甫** 译;曾汉英,虞维中,袁梅琴 校)



第 450 章

神经系统病毒感染绪论

Joseph R. Berger
Avindra Nath

所有主要的动物病毒,都能感染中枢神经系统(CNS),从大的复杂 DNA 疱疹病毒到小而相对简单的 DNA 或 RNA 基因组病毒如乳多空病毒(papovavirus)和反转录病毒(retrovirus)。还有朊病毒(蛋白病毒,蛋白侵袭子)(prions),它们虽不是一般病毒,但也是有独特传播性的病原体,能引起一种脑病。

病毒感染的神经系统表现也很不一,从急性发热的脑炎到慢性进行性神经变性。**神经侵袭性**(neuroinvasive)是指病毒具有进入神经系统的能力,但不一定说明它能引起任何症状。**亲神经病毒**(neurotropic virus)是在神经系统内感染细胞的病毒;**神经毒性病毒**(neurovirulent virus)则能引起可由临床识别的神经症状。很多因素如病人年龄和免疫状态、病毒量以及某些情况下的入侵途径等,都能影响病毒对神经系统的侵害能力。

病毒感染大多无症状,神经系统受累只是相对常见的系统性感染的罕见并发症。在这些情况下,神经系统对系统感染来说是处于旁观者(bystander)地位。感染向 CNS 发展可以认为是一种意外,甚至使病毒丧失生存和向新宿主转移的可能。以脊髓灰质炎病毒(脊灰病毒)(polioviruses)来说,引起肠道感染所需生存和传播能力,是由在肠中复制和粪 - 口传播决定的。感染向脊髓前角细胞发展,破坏该宿主,但对完成病毒的"生活周期"("生活史")(life cycle)实无何建树。反之,亲神经性疱疹病毒如 1 型单纯疱疹病毒和带状疱疹病毒,在感觉神经节里构成潜伏感染,可在此长期蛰居,有时再被激活而构成有效感染,引起神经症状。但是即使是疱疹病毒,像急性疱疹性脑炎之类 CNS 并发症,也是"意外"事件,并非生存谋略所必需。另一方面,狂犬病情况又与此不同,CNS 感染在病毒生活史上起到中心作用,因脑受累而"发狂"(rabid),疯咬行为实际上就是完成病毒的传播。

病毒进入神经系统的最常见途径是血行蔓延。病毒在血中可以游离病毒体(free virion)形式参与循环(如肠病毒),亦可与细胞相偕。如人类免疫缺陷病毒(HIV)与 $CD4^+$ T 淋巴细胞伴随,科罗拉多蜱热(Colorado tick fever)与红细胞相关。病毒可经脉络丛侵入而由脑脊液传播,或越过血脑屏障而侵袭入脑。病毒向神经系统蔓延的另一机制是借助于神经元。狂犬病毒、有些疱疹病毒和脊灰病毒是沿末梢神经到达 CNS 的。最初症状可能是局灶性的。病毒一旦入脑,即可通过神经元,在 CNS 的突触和非突触部位大肆蔓延,构成更广泛的临床改变。在神经系统内,有些病毒感染对神经元和神经胶质或内皮细胞,是不加区别的,而有些病毒则有选择目标。如 JC 病毒是感染少突神经胶质细胞(oligodendrocytes)和星形细胞(astrocytes)而非神经元,而 1 型疱疹病毒主要是感染神经元。这种选择性一般是细胞表面分子(主要是糖蛋白)决定的。它们对病毒起受体作用,使之能作特异性附着继而进入细胞。

细胞类型不同,对病毒代谢和复制的支持能力也不相同。病毒与细胞相互作用的过程也不尽同。**顿挫型感染**(abortive infection)时,细胞几无改变,病毒亦未复制。**有效感染**(productive infection)则以病毒体进入完全复制周期和生成为特征。如感染导致细胞死亡,则为**细胞病性感染**(cytopathic infection);如为长期释出低水平病毒体而无细胞死亡,则为**持续性感染**(persistent infection)。**潜伏感染**(latent infection)是指病毒基因组在细胞内静寂栖居,但仍保存以后再活化的能力。**转化感染**(transforming infection)时,异常细胞大肆增生,细胞发生癌性转化(oncogenic transformation),但病毒一般并未发生复制。**限制性**(restricted)或**缺陷性感染**(defective infection)能引起非有效感染或产生不完全颗粒,但细胞仍有不

同程度改变,并有病毒抗原表达。

病毒感染伴随的神经损伤和功能失常,可能由于对细胞的直接感染,如单纯疱疹病毒所致神经元细胞死亡。感染细胞也可成为抗原特异性宿主反应的目标,如胞毒性T淋巴细胞对受染细胞的溶解。但非感染细胞功能失常,可能是受染细胞释出的病毒产物毒性作用(HIV感染时最为典型),或为宿主非特异性反应导致活化的神经胶质细胞或入侵的单核细胞产生神经毒性物质(如一氧化氮和喹啉酸)和细胞因子(肿瘤坏死因子-α)。这些因素在具体感染中的相对重要性,是由入侵微生物与受染细胞相互作用以及由此激起的宿主细胞反应情况共同决定的。这种平衡在各个病毒中是很不相同的,而对每次感染的时间过程、发病率以及每次感染后的恢复程度则有强烈影响。

病毒性疾病的诊断途径,决定于临床情况和涉及的具体微生物。现在诊断方式正在不断增加,对很多急性感染来说,历史悠久的血清学技术,检测宿主血清(有时是脑脊液)中抗体反应,仍旧是最实用的、成本效益最高的方法。虽然有些感染能引起具有诊断意义的组织反应(如狂犬病时的Negri小体),但对多数感染来说,已由更新的检测技术取代单由组织病理学改变鉴定组织中感染,包括以特异抗体检测病毒抗原,以原位杂交法检测病毒核酸。以培养分离法从血液或其他临床标本中,更直接地鉴定病毒,难度仍较大,费用亦更高。但自聚合酶链反应(PCR)基因扩增技术(gene amplificaton technique)应用于临床病毒学以来,实验室诊断范围已在迅速扩大。

病毒性疾病的防御方面,也做了很多努力,包括主动(有时是被动性)免疫接种的预防处理。但还只有狂犬病,可以在接触病毒后进行主动免疫。大多数亲神经性疱疹病毒,都能提供有效药物治疗,HIV感染也可由抗病毒治疗而使其发展暂时放慢。今后可望获得对这些病毒感染的更加有效的治疗,并对其他引起神经系统疾病的重要病毒,开发出有选择性作用的化疗药物。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,常宝珍,袁梅琴 校)



第 451 章

急性病毒性脑膜炎和脑炎

Avindra Nath
Joseph R. Berger

定义

病毒性脑膜炎(viral meningitis)是指软脑膜感染,**病毒性脑炎**(viral encephalitis)则为脑实质感染,有时还有**病毒性脑膜脑炎**(viral meningoencephalitis)的术语,是指脑膜和脑实质似皆受染,但实际上病毒性脑炎几乎均伴有脑膜炎症。如脊髓和脑皆被累及,可称**病毒性脑脊髓炎**(viral meningomyelitis)。非特异性术语**无菌性脑膜炎**(aseptic meningitis)是指非化脓性细菌所致脑膜的炎症性病变,脑脊液中细胞数增多以单核细胞为主。虽然病毒感染是无菌性脑膜炎的最常见病因,但其他类型微生物、脑膜的化学性刺激、癌性脑膜炎和某些药物反应等,也能引起类似临床症候和脑脊液(CSF)改变。各种病毒所致急性中枢神经系统(CNS)感染都在一起讨论,因为它们的临床表现是基本相同的。病毒感染所致较为不同的症状和体征,另于以后有关篇章中讨论。

病因

很多病毒都能引起急性脑炎和脑膜炎(表 451-1)。有些则可引起亚急性或慢性脑炎(表 451-2)。无菌性脑膜炎最常见的病原是肠病毒(enteroviruses;第 373 章),它们是小 RNA 病毒科(picornavirus family)中无包膜小 RNA 病毒,血清型甚多,与脑膜炎或脑炎有关的已达 50 型以上。日本脑炎病毒(Japanese encephalitis virus)是世界各地人类脑炎最常见的病原,发病率和死亡率皆高。虽然 1960 年以来即已推出有效疫苗,但亚洲接种者仍只少数。

虫传病毒(arboviruses)包括几科由蚊和蜱传播的病毒(第 377 章)。世界各地与脑炎有关的虫传病毒已达 15 种以上。美国最重要的是加州脑炎(California encephalitis)(多数病例皆与拉克罗斯〈La Crosse〉亚型有关)、东部和西部马脑炎[①](eastern and western equine encephalitis)、圣路易脑炎(St. Louis encephalitis)、科罗拉多蜱热(Colorado tick fever)等;次常见的是委内瑞拉马脑炎和庞沃桑脑炎(Powassan encephalitis)。近来西尼罗河脑炎已进入美国,并沿鸟类迁徙路线向美国东部和中部地区蔓延。

1 型单纯疱疹病毒(HSV-1)是西方国家脑炎的最常见病原(第 369 章),可致严重脑炎,一般都有典型局灶性症候;而 HSV-2 则可致无菌性脑膜炎,与生殖器疱疹有关,并被认为是复发性病毒性脑膜炎即 Mollaret 脑膜炎的病原。淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒(lymphocytic choriomeningitis virus)为沙粒病毒(arenavirus),是脑膜炎的散发病原,偶亦见于脑炎。人类免疫缺陷病毒(HIV)能引起无菌性脑膜炎(第 414 章),一般发生在血清转化时(seroconversion)。腺病毒(adenovirus;第 364 章)是呼吸道病毒,只在很少情况下引起脑膜炎或儿童严重脑炎。巨细胞病毒(cytomegalovirus;第 370 章)和水痘－带状疱疹病毒(varicella-zoster virus;第 367 章)引起脑炎,也只限于免疫功能障碍的个体。

与麻疹(第 365 章)、水痘和风疹感染(第 366 章)有关的急性神经病变,一般都是一种称为**传染病后脑脊髓炎**(postinfectious encephalomyelitis)的感染后遗症。流感和副流感病毒感染时有时出现的脑炎,

---

①国内通作"东方/西方马脑炎",但此处"东方"和"西方"是就美国国内地域而言,而非通常的"东方"和"西方"概念,故似作"东部"/"西部"马脑炎为宜。

——译者

表 451-1

中枢神经系统急性感染的有关病毒

	季节	死亡率(%)	发病率(%)
非虫传病毒			
RNA 病毒			
小 RNA 病毒(肠病毒)属	全年(热带);夏秋(温带)		
脊灰病毒			
柯萨奇病毒,A 组			
柯萨奇病毒,B 组		0	罕见
埃可病毒		罕见	罕见
肠病毒 70,71			
披盖病毒属			
风疹病毒	春	罕见	罕见
沙粒病毒属			
淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒	冬	罕见	罕见
棒状病毒属			
狂犬病病毒	全年	>95	
正黏病毒属	冬,春		
流感病毒			
副流感病毒			
副黏病毒属	冬,春		
麻疹病毒			
腮腺炎			
尼巴病毒(新加坡)		35	15
反转录病毒属	全年	100	
人类免疫缺陷病毒 1 型			
DNA 病毒	全年		
疱疹病毒属			
单纯疱疹病毒 1 型		15	60
腺病毒		罕见	罕见
虫传病毒			
RNA 病毒			
披盖病毒属			
东部马脑炎病毒	夏	50	30
西部马脑炎病毒	夏	5	30
委内瑞拉马脑炎病毒		10	<5
黄病毒属			
虫传脑炎病毒			
日本脑炎(亚洲)病毒	夏	30	30
圣路易脑炎病毒	夏,秋	<10	10
墨累溪谷脑炎病毒(澳大利亚,新几内亚)		20	40
西尼罗河病毒	夏,秋		
蜱传脑炎病毒			
俄罗斯春夏脑炎病毒	春,夏		
羊跳跃病病毒(不列颠诸岛)			
庞沃桑病毒(加拿大,美国北部)	春,夏	<5	罕见
夸萨纳森林病毒(印度)	夏	罕见	罕见
布尼亚病毒属			
加利福尼亚脑炎病毒	春,夏	罕见	罕见
拉克罗斯病毒			
雪鞋野兔病毒(加拿大)			
詹姆敦峡谷病毒			
环状病毒			
科罗拉多蜱热病毒	春,夏	罕见	罕见

表 451-2

中枢神经系统亚急性和慢性感染的有关病毒

	神经症候
RNA 病毒	
披盖病毒	
风疹病毒	进行性风疹性全脑炎
副黏病毒	
麻疹	亚急性硬化性全脑炎
反转录病毒	
人类免疫缺陷病毒 1 型	HIV 痴呆
人嗜 T 淋巴细胞病毒 1 型	HILV-1 相关性脊髓病
DNA 病毒	
疱疹病毒	
单纯疱疹病毒 2 型	Mollaret 脑膜炎
人疱疹病毒 6 型	亚急性脑炎(?)
水痘-带状疱疹病毒	带状疱疹,亚急性脑炎
EB 病毒	亚急性脑炎
巨细胞病毒	脑室炎和脑炎
乳多空病毒	
JC 病毒	进行性多灶性脑白质病

可能也是传染病后脑脊髓炎。

流行病学

病毒性脑膜炎和脑炎都是相对常见的疾病。据明尼苏达州罗切斯特的一项研究,无菌性脑膜炎约为 11/(10 万人·年),病毒性脑炎亦在 7/(10 万人·年)以上,而细菌性脑膜炎为 8.6。美国所见脑膜炎和脑炎,能做出病原鉴定的,一般只有 10% ~15%。

引起 CNS 感染的病毒,都有带自身特色的流行病学特征(表 451-1)。由于病原以肠病毒和虫传病毒为主,故病毒性脑膜炎和脑炎的总发生率,皆以夏末最高。肠病毒是以粪-手-口方式传播。常见于幼儿,在家庭和社会团体中传播迅速。虫传感染的地域和季节性发生率,与节肢动物媒介和动物储存宿主生活史及其与人类的接触有关。东部马脑炎病毒主要限于美国大西洋沿岸和湾区;西部马脑炎病毒则见于美国 2/3 西部州,而以密西西比河流域发生率最高。西部马脑炎病毒所致人类感染,远多于东部马脑炎病毒,但 100 名感染者中,发生脑炎的只有 1 例。圣路易脑炎病毒所致疾病,见于美国大部分地区的城市和农村,病毒情况与西部马脑炎病毒相同,但在城区,则更易发生暴发性流行。近年来加州脑炎病毒拉克罗斯亚型每年都在美国广为流行,特别是在东部和中西部,以儿童居多。科罗拉多蜱热(Colorado tick fever)见于落基山区,感染者约 18% 发生脑膜炎,但脑炎罕见。委内瑞拉脑炎已传入佛罗里达州和西南诸州,感染者大多发生一种流感样病变,约 3% 发生急性脑膜炎或脑炎。庞沃桑病毒是加拿大和美国北部边区脑炎的罕见病原。西尼罗河脑炎(West Nile encephalitis)是 1999 年进入美国的,首例在纽约报道,以后通过鸟类迁徙,迅速波及美国很多地区。

淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒是人畜共患病(可由任何脊椎动物自然传染给人)的主要病毒,可致脑膜炎和脑炎。人因接触普通家鼠排泄物污染的粉尘或食品而获致感染。冬季发病较多,此时天然宿主亦常迁居室内。仓鼠中亦有淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒发现,人类感染曾追踪到实验室仓鼠和作为宠物喂养的仓鼠。

腮腺炎病毒(mumps virus)由呼吸道传播,全年皆有发生,但以春季为多。虽然男女受染相等,但男子发生脑膜炎的约为女子 3 倍。日本脑炎是所有节肢动物传播病毒中分布地域最广的。

发生机制

能引起急性病毒性脑炎和脑膜炎的病变,可分为 3 期。第 1 期是人体外表面与病毒接触,“接种物”常在局部复制。以肠病毒而言,感染的病毒包含在体液或排泄物中,通过直接接触或外界污染物而传播。吞食后,病毒即在下部肠道固有层的 Peyer 结(集合淋巴结)中复制。虫传病毒不同,它们是通过节肢动物叮咬而进入人体的。第 2 期是系统性病毒血症和病毒在脏器中扩增;继发性病毒血症即可侵入神经系统或脑膜,并在此复制。除狂犬病毒和嗜神经性疱疹病毒外,引起急性脑炎和脑膜炎的病毒,都是通过血流到达神经系统的。这一特点可以解释何以大多数脑炎的功能改变都是广泛性的。

病毒性脑炎时,神经元、神经胶质细胞甚至血管内皮感染,都可使细胞功能失常,有时则是细胞死亡。此后继以炎症反应。临床症候决定于感染分布以及病毒的直接影响和组织中继发性炎症反应的作用。而这些在脑功能失常中的相对作用,则决定于感染的具体病毒。但从很多病人都能得到充分恢复看来,继

发性炎症和免疫反应常为主要作用。

临床表现

大多数急性病毒性脑炎和脑膜炎的症状都相似，差别是由特定病毒发生的。CNS症象常以发热、违和或肌痛为先导，并有胃肠紊乱、呼吸症状及皮疹等。此后继以头痛、畏光、颈项强直和其他脑膜刺激症状，但程度一般都比细菌性脑膜炎(第312章)为轻。

如有脑炎存在，除脑膜刺激症状外，还可出现弥漫性(或为局灶性，但较少见)脑功能失常，或使脑膜症候掩匿不显。注意力和意识改变甚为典型，自意识模糊至嗜睡或昏迷不等。运动功能可能失常，表现如无力、肌肉张力改变或共济失调，反映皮质基底神经节或小脑功能失常。严重病例可能发生难以控制的广泛或局灶性癫痫发作。有些病人发生肌阵挛和震颤。下丘脑受累可致体温过高或过低、自主神经紊乱及血管舒缩障碍甚至尿崩症等。眼球运动、吞咽及其他脑神经功能改变则不常见。脊髓感染常不明显，但可引起弛缓性无力，最严重病例可见急性反射消失。脊灰病毒(第452章)感染时脊髓受累最为常见，特别是前角细胞。除癫痫发作外，其他局灶性症状一般都甚轻，并可为弥漫性脑功能失常所掩盖；有些病人可能出现一侧轻瘫、视觉改变或感觉缺失。边缘系统局灶性受累尤为狂犬病性脑炎的特征。有些西尼罗河病毒脑炎病人可以脑炎和Guillain-Barrè综合征联合出现。

急性病毒性脑膜炎和脑炎的病程经过不一。起病可能较快，在数小时内发生，亦可较慢而经数日演化。通常神经缺失征是在1~4日内到达高峰。

实验室检查

如疑为病毒性脑炎，并有重大局灶性病征出现，则应先做计算体层摄影(CT)。CSF检查亦属必要。如单核细胞数10~1000/mm^3，即甚典型。有时早期检查CSF可能尚无细胞，或以多形核白细胞为主，但很快就会出现典型的单核细胞增多。CSF压力可能增高，葡萄糖水平则仍正常或稍低。蛋白含量增高(50~100 mg/dL)。还可能发现免疫球蛋白浓度改变及寡克隆条带，但非常规检测项目。进入恢复期后，CSF蛋白含量增高和细胞数增多尚可持续数周或数月，寡克隆条带持续时间可能更长。

系统性实验室检查所见不一，视病原体而定。白细胞计数一般不高，实际上增高和减低都能见到，一般是以淋巴细胞为主。腮腺炎时如累及涎腺或胰，血清淀粉酶可见增高。

神经诊断检查常为非特异性改变，但单纯疱疹脑炎显为例外(第369章)。非疱疹病毒脑炎早期，CT及MRI一般正常，但较重病例可能发现弥漫性脑水肿和脑实质多灶性损伤区。以上神经影像检查的最大意义是排除其他有关诊断。

诊断

除少数例外，急性病毒性脑膜炎的神经及实验室检查所见，都不足以作出病原学诊断，甚至与很多非病毒性疾病都很难作出鉴别。流行病学背景(如季节、接触昆虫、社区情况)和伴随的系统症候可能有助于初步诊断。如根据临床伴有腮腺炎或胰腺炎，常能想到腮腺炎病毒对神经系统的侵害；当然以神经系统症候为其仅有表现也是有的，或者反过来，既往已有明确的腮腺炎史，则可排除这项诊断的可能。有几种肠病毒感染产生皮疹，一般在开始发热时出现，持续4~10日。柯萨奇病毒A5,9,16,埃可病毒4,6,9,16,30等感染时，皮疹特点是斑丘疹性，不痒，可能只限颜面和躯干，亦可波及四肢，包括手掌和足底。感染埃可病毒9，能发生一种类似脑膜炎球菌血症(meningococcemia)的淤点性皮疹。疱疹性咽峡炎(herpangina)的特征是在扁桃体隐窝、软腭和悬雍垂出现灰色水疱性损害，还可伴有A组柯萨奇病毒感染。柯萨奇病毒A16感染时，手、足和口咽部可有水疱性皮疹；A组其他血清型偶亦有此情形。与EB病毒(Epstein-Barr virus)有关的脑炎，是在急性单核细胞增多症时出现的，后文另有讨论。与麻疹和水痘有关的主要是感染后脑炎，发生在有典型皮疹的明显系统性病变之后。

对免疫功能正常的病人来说，由于急性病毒性脑膜炎和脑炎(除疱疹病毒所致者外)，皆无特异疗法，临床症状和体征又常无特异性，故排除其他诊断亦非要务。以下是可能在诊断上发生混淆的疾病：得到部

分治疗的细菌性脑膜炎(第312章);立克次体感染(第355章);Lyme病(第352章);各种非化脓性细菌如结核杆菌(第341章)、新型隐球菌(第383章)和其他真菌所致脑膜炎;脑膜旁细菌感染(第430章);脑脓肿(第430章);亚急性细菌性心内膜炎(第310章);脑血管炎等。非感染性病因中,复方新诺明(TMP-SMZ)、非类固醇性镇痛剂、OKT3抗体(用于免疫抑制者)、静脉注射免疫球蛋白和某些其他药物,有时也会引起无菌性脑膜炎反应。未做脑脊液检查时,鉴别诊断需要考虑得更广,包括中毒性和血管性疾病。根据病史、CSF改变和脑影像检查,有关诊断大多皆能提出或排除。

虽无有效疗法,但特异性病毒诊断对病人预后和涉险群体的流行病学意义还是有的。诊断一般是靠血清学检查,直接从CSF、血液或大便中发现病原体有时也是可能的。检测项目选择和结果分析,当视具体病原而定。几乎所有急性病毒综合征,都是在初次遭遇该病毒时发生的,以后即可保持免疫。这类病例根据急性期和恢复期血清抗体效价增长4倍以上,证实血清转化,是主要诊断方法,但利用病毒特异性IgM抗体,可在早期迅速做出确切诊断。单纯疱疹性脑炎当属明显例外,对它的抗体反应,解释须更审慎(第369章)。

直接分离病毒,在临床处理上意义有限,须视所疑病原体而定。虫传病毒和肠病毒可由血液分离,但在临床脑膜炎或脑炎表现明显时,难有所获。柯萨奇病毒和埃可病毒的急性病期间,最易分离病原的标本是大便和CSF,有时可由咽喉冲洗液。淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒可由血液或CSF分离。腮腺炎病毒可由唾液、咽喉冲洗液或CSF分离。HSV-2可由CSF培养,或由生殖器损害鉴定。利用聚合酶链反应(PCR)筛检CSF,肯定会使特异性诊断提高一步,但目前仍未广泛应用。

预防接种

脊髓灰质炎、麻疹、腮腺炎和风疹都已推出有效疫苗,因此在已采取有效预防接种方案的国家,与这些病毒有关的疾病已大为减少。同样,日本脑炎的预防接种,也使亚洲感染得到有效控制。水痘疫苗近来亦已推出。狂犬病是可在接触病毒后再作预防接种的唯一感染。

治疗

HSV-1、巨细胞病毒和水痘都已有有效抗病毒治疗,后两种病毒只对免疫功能不良的宿主引起脑炎。免疫抑制病人可能须做长期治疗。抗反转录病毒药也有几种,可对病毒暂时控制,因为常有耐药HIV株出现。急性病毒性脑炎和脑膜炎的治疗(疱疹病毒除外),主要为缓解症状、支持疗法和防治并发症。严格隔离虽非必要,但如疑为肠病毒感染,应关注大便处理,注意洗手。感染麻疹、水痘、风疹及腮腺炎病毒的特征是不在人际直接传播,必须通过中间虫媒。

脑膜炎的头痛和发热,一般可以适量对乙酰氨基酚(acetaminophen)处理。体温过高(>40℃),可能须峻治,但轻度体温增高可能是自然防御机制的一部分,最好不予处置。严重脑炎病人常陷于昏迷,但有些人仍能得到很好恢复,故须加强支持疗法,预防并发症。可收入重症监护病房(ICU),精心护理,注意呼吸和营养支持。除狂犬病脑炎(第454章)外,社区获得的感染性脑炎无需隔离。但严重免疫抑制病人,发疹性脑炎病人,以及有接触传染性的病毒性出血热病人,也应考虑隔离。

脑炎虽有时发生癫痫,但预防性抗惊厥药亦无需常规应用。如有发作,一般可以苯妥英钠、丙戊酸钠或苯巴比妥处理。由父母给予并监测血药浓度。如发生癫痫持续状态(status epilepticus),则应给予适当的积极治疗,以防继发脑损伤和缺氧(第434章)。同样,继发性细菌感染亦应关注并予及时治疗。类固醇一般似不宜用于脑炎的治疗,因能抑制宿主免疫反应。

预后

病毒性脑炎一般可在起病后1~2周内完全恢复,有些病人可能仍感疲惫、头昏、乏力,持续数月。脑炎预后视病原而定(表451-1)。虫传病毒脑炎死亡率不一,所有虫传病毒中,东部马脑炎死亡率最高,加州病毒最低。大多数病毒性脑炎的死亡率,皆以4岁以下幼儿和老人为高。东部、西部和圣路易病毒所致非致死性脑炎,神经后遗症发生率相对为高。腮腺

炎或淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒所致脑炎，罕有死亡，后遗症也不多。腮腺炎病毒性脑膜脑炎最常见后遗症是感觉神经性耳聋，儿童有因导水管狭窄所致脑积水的晚期并发症报道。

推荐阅读

Chaudhuri A, Kennedy PG. Diagnosis and treatment of viral encephalitis. Postgrad Med J, 2002, 78: 575 - 583.
有关病毒性脑炎的优秀评述。

Redington JJ, Tyler KL. Viral infections of the nervous system, 2002: Update on diagnosis and treatment. Arch Neurol, 2002, 59: 712 - 718.
有关神经系统病毒感染的优秀评述。

(王贵才，郭聚甫 译；曾汉英，常宝珍，袁梅琴 校)



第 452 章
脊髓灰质炎

Avindra Nath
Joseph R. Berger

定义

脊髓灰质炎(poliomyelitis)(急性脊髓前角灰质炎〈acute anterior poliomyelitis〉,婴儿麻痹症〈infantile paralysis〉)是3种脊灰病毒株引起的急性病,选择性破坏脊髓和脑干运动神经元,引起弛缓性非对称性无力。直到不久以前还是人类最可怕的传染病之一,现在通过预防接种,几乎可完全预防。

病原

小 RNA 病毒科(family *Picornaviridae*)肠病毒属(genus *Enterovirus*)中,有3种抗原性不同的脊髓灰质炎病毒(脊灰1,2,3型),大多数患者都是1型引起的。为大致球形的小颗粒(约 27 nm),对称二十面体,有一由蛋白壳体包围的单链 RNA 核心。因无脂质包膜,故对脂溶剂有抗拒性,在低 pH 时稳定。

发生率、患病率和流行病学

自1988年世界卫生大会决定消灭脊髓灰质炎以来,估计全球脊灰病例已减少99%以上,世界人口中约55%已可认为无脊灰存在。由于广泛应用有效疫苗,美国麻痹性脊髓灰质炎新病例数已减至每年不过数例。但在战乱频仍国家,免疫接种率低,麻痹性脊髓灰质炎病例,仍在非洲的一些地区发生。在温带,脊灰发生有季节性,但在热带地区,全年发病比较均匀。

脊灰病毒(poliovirus)经口进入,继而在口咽和下消化道复制,涎液中排出此物约1~2周,大便中排出时间更长,也是宿主间传播的主要途径。卫生条件对脊灰病毒的传播影响极大,而以家庭和其他拥挤环境中传播最烈。

麻痹其实是脊灰病毒感染的非常见并发症。流行期间,只有1%~2%感染发生神经症候,还有4%~8%受染者病情轻微而无特异性。虽然本病以学龄前儿童最为常见,但还有很多其他因素也可使麻痹性病变的发生率增加,如高龄、近期剧烈运动、扁桃体切除、妊娠、B淋巴细胞(抗体)防御削弱等。3型脊灰病毒的免疫性都是终生的,但感染一株脊灰病毒对以后感染另一株并无保护性。美国由于减毒活株所致脊髓灰质炎虽极罕见,但其发生率现已与未免疫者由野型病毒(wild-type virus)所致脊髓灰质炎相似。

发生机制和病理

脊灰病毒选择性感染特定神经元群,引起极为固定的病理过程,这与引起急性脑炎或脑膜炎的其他多数病毒都是不同的。

脊灰病毒只有先经系统复制后,才会侵入神经系统。最初消化道期在肠黏膜局部复制,进入局部淋巴管,继以病毒血症(viremia),进入神经系统。脊灰病毒还能在横纹肌中复制,再经末梢神经转至脊髓。这与其他肠病毒的嗜肌性是相似的,亦可说明何以发生无力前会先有肌痛发生。至恢复期,脊灰的特征则是运动神经元缺失和相关横纹肌的神经缺失性萎缩。

临床表现

急性脊髓灰质炎可分为两个不同时期:"轻病"期和"重病"期,前者相当于毒血症时,表现为发热、头痛、咽痛等,可于1~2日内消失。有些病人此后即继以重病期,发热突起,头痛、呕吐及脑膜刺激征。此期脑脊液(CSF)细胞数增多。无菌性脑膜炎症状可于5~10日内消失。非对称性肌肉无力是本病标志,一般先有剧烈肌痛。近端肌肉更常受累,下肢又较上肢为多。轻型病例麻痹只累及部分肌肉,而非选择性末梢神经或神经根布局。无感觉改变。麻痹可使一个肢体失用,而对侧肢体则毫无牵累。约50%病例发生急性尿潴留。躯干肌肉受累最少。受累肌群弛缓,深腱反射亦可缺失。萎缩发生很快,常于肌麻痹后1周内开始,以后数周中继续进行。但运动缺失的进行则很少超逾3~5日。

约10%~15%病例累及下脑干运动核。第Ⅸ和第Ⅹ脑神经核受累,可使咽喉肌组织麻痹(延髓性脊髓灰质炎〈bulbar poliomyelitis〉)。面肌亦可部分受累,一侧或两侧不定。舌和嚼肌麻痹亦有,但较少见。眼外肌无力亦偶有之。瞳孔则可幸免。脑干网状系统直接受累,影响呼吸和吞咽,并使心血管控制受到严重干扰。但脊灰很少会使延髓肌发生持久性麻痹,也许是由于脑干神经核所辖运动单位相对为小,而这样的要害节段如发生难以抗衡的病变,亦难幸存。

诊断和鉴别诊断

本病在美国因甚罕见,故可能成为诊断难题。早期须与其他急性脑膜炎鉴别,发生麻痹时,主要鉴别诊断是感染后多神经病即Guillain-Barré综合征。西尼罗河病毒(West Nile virus)感染也能引起脊髓灰质炎样症候,但较少见。但要注意几乎没有其他急性病变,有头痛、颈项强直、发热和非对称性弛缓性麻痹,而无感觉缺失及CSF中白细胞增多。柯萨奇病毒(coxsackievirus)和埃可病毒(echoviruses)偶可发生运动神经元症候突出但涉及范围不大的脑炎。急性间歇性卟啉病(acute intermittent porphyria)能引起一种类似感染后多神经病的运动性多神经病。急性横贯性脊髓炎(acute transverse myelitis)亦可误作脊髓灰质炎,但根据感觉运动水平与脊髓特定节段的关系,一般应能对脊髓炎症性横断与弥漫性前角细胞受累作出鉴别。从血液或CSF分离病毒或根据急性脊灰病毒感染的血清学证据,可以确诊。少数与疫苗病毒株有关的病例,分离的病毒在实验室即可进行鉴别。

治疗

尚无特异疗法,但急性期应减轻疼痛、保持生命功能以利生存,支持疗法亦甚重要。肌痛期应卧床休息,治疗疼痛。主要为防止挛缩、保持呼吸和心血管功能稳定以及对钙流失过多与褥疮的防范。

预后

脊髓灰质炎病人死亡,一般是由于延髓受累而死于呼吸及心血管功能障碍。现代对呼吸障碍的处理,已使死亡率大为减低。经过急性麻痹性脊髓灰质炎而幸免于难的病人,运动功能常恢复更多。一般于起病后最初数周运动功能开始恢复,最终约于3个月时恢复到60%。

脊灰后综合征

很多有过脊髓灰质炎的病人,以后运动功能继续破坏。有些病人只是由于肌肉骨骼失代偿,或为其他因素所致,但不涉及新的无力。有些人则是确实发生了肌力的丧失,即**脊灰后综合征**(postpolio syndrome)。特征是:患者于脊髓灰质炎后30年或更长时间,隐约出现缓慢但渐进性的无力;最常见的是使原已受累的肌肉无力加重,少数是使原来认为是正常的肌肉发生无力。这种无力常伴有肌纤维的自发性收缩(fasciculation),萎缩亦可加重。肌肉活检符合神经缺失和再配置型改变。总的说来,预后是好的,虽然无力还可缓渐发展,但以此而致严重病废甚至死亡者,则仅偶见。

发生这种情况的最可能原因是幸存运动单位的衰老。但须与比较恶性的运动神经元病鉴别,这也是急性脊髓灰质炎后多年可能发生的,但它比更为缓渐也更为良性的脊灰后综合征要少见得多。当然所有

病例还须注意排除同时存在的无关病变。

预防

减毒活疫苗或死脊灰疫苗都能预防脊髓灰质炎。西方国家现已常规作此接种（第16章），但随着麻痹性脊髓灰质炎威胁的减轻，免疫接种的要求也有所放松。世卫组织（WHO）的目标是2005年前消灭脊髓灰质炎。

推荐阅读

Leis AA, Fratkin J, Stokic DS, et al. West Nile poliomyelitis. Lancet Infect Dis, 2003, 3: 9－10.
西尼罗河病毒感染临床上可能类似脊髓灰质炎，故须引起注意。

McComas AJ, Quarly C, Griggs RC. Early and late losses of motor units after poliomyelitis. Brain, 1997, 120: 1415－1421.
作者证明：曾患脊髓灰质炎者，无论临床受累和未受累肌肉，神经缺失性改变都比正常衰老时的进程要快。

（王贤才，郭聚甫 译；曾汉英，谭训铎，袁梅琴 校）

第453章

疱疹病毒

Joseph R. Berger
Avindra Nath

病原学

疱疹病毒科(*Herpesviridae*)是有包膜的大病毒,核心为双链线形脱氧核糖核酸。形态为二十四面体(icosahedral),壳粒(capsomeres)162个。由于抗原性的不同,包括单纯疱疹病毒1、2型(HSV-1、HSV-2)之间的差异,因而可以利用免疫细胞化学技术,以单一特异性抗体(monospecific antibodies)进行鉴定。而对其DNA顺序的了解,则已开发出聚合酶链反应(PCR)的方法进行检测。

疱疹病毒已发现范围广泛的宿主,包括人类、灵长类、马、牛、猪、鸡等。现在认为,获得性免疫缺陷综合征(艾滋病)(AIDS)是1981年开始流行的,从那以后,在人疱疹病毒科中,又发现3种新成员,即人疱疹病毒6,7,8(HHV-6,HHV-7,HHV-8),从而使已知能侵害人类的疱疹病毒数几乎增加一倍。现知3种人类疱疹病毒都是嗜神经性的,即HSV-1,HSV-2,水痘-带状疱疹病毒(VZV)。疱疹病毒科中的巨细胞病毒(cytomegalovirus),与HSV-1有关的猿类疱疹病毒(simian herpesvirus),也是嗜神经性的,偶亦侵害人类。

根据疱疹病毒在神经系统建立的潜伏灶,可以推知它的生存和传播。在初期末梢感染后,即由轴浆逆行进入神经节。所有这些病毒都能在感觉神经节中建立潜伏感染,以后再被激活时,即可释出子代病毒,经顺行轴浆转移至该神经节所属上皮区。疱疹病毒最可怕也是最为人熟知的神经系统并发症即HSV-1感染所致HSV脑炎。HSV-2可致无菌性脑膜炎、神经根炎和骶部自主神经功能紊乱。VZV的神经并发症是脑炎、脊髓炎、神经根病和脑血管炎。

人类疱疹病毒-6,-7,-8都是嗜淋巴病毒。除HHV-7目前所知甚少外,另2种也都与神经系统疾病有关。HHV-6在引发神经系统疾病上的重要性,现仍不详。及时诊断这些病毒所致感染的意义在于,现在对它们已有选择性抗病毒药可供选用。

单纯疱疹病毒1型和2型

发生率

虽然在美国严重散发性病毒性脑炎中,HSV脑炎毒是最常见的,但总的说来还是罕见的,估计年发生率为每25万~50万人中仅约1例。在美国报道的脑炎病例中,HSV脑炎约占20%。有些HSV脑炎可能未被发现,还有一部分病例的感染自行消失。因此统计的发病数字可能比实际例数低。

任何年龄皆可发生,但以儿童后期和中年人居多。HSV脑炎无季节性,全年皆可发生。但病例对病例的传播实未有之。虽然免疫学机制在HSV潜伏及其外周再活化上有重要作用,但HSV脑炎的出现与免疫抑制无关。但如细胞免疫障碍,脑炎的临床表现可能也会发生改变。

HSV-1存在甚广(第369章),90%以上成人都有接触此物的血清学证据。免疫细胞化学染色和PCR证实:至少75%的人死时三叉神经节中都潜含HSV。约1/4成人都有过因病毒再活化而发生的“感冒疮”(cold sore)即单纯疱疹。虽然HSV脑炎病人中,多达10%发病时都有过“感冒疮”,但这个数字与因其他重病体虚的住院患者情况并无不同。HSV脑炎虽可作为从未感染此病毒者的原发感染而出现,但仍以复感新病毒株或原有病毒再活化所致者为多。

临床表现

HSV 脑炎可以暴发性起病，病情发展可致意识改变，起病数小时，即可出现语言障碍和运动无力。但典型表现仍为亚急性起病，发热、头痛、违和，继以神经缺失征。可见弥漫性和局灶性脑功能失常。约90% HSV 脑炎病人皆有高烧。但也有约 10% 病例无热，特别是在就诊时。因此无热病人如有意识状态改变，亦须想到 HSV 脑炎的可能。最常见的起病表现是剧烈头痛、局灶或广泛性惊厥以及行为和意识方面的改变。还可出现定向障碍、失语和一侧轻瘫。但有运动麻痹者不到 50%。由于幻想、躁动、人格改变、定向障碍及失语等征象，有时最初是安排精神科会诊。如不治疗，HSV 脑炎死亡率甚高（>70%），幸存者很多留下永久性重大病变。较轻型病例也有，但恐很难做出正确诊断。

在免疫抑制的情况下，特别是艾滋病（第 414 章）患者中，HSV 脑炎可能以更良性而不典型的方式出现，如表现为原因不明性脑膜炎，而局灶性神经病征甚少。因此须有高度警惕性，才能作出诊断。HSV 还与局灶性脑干脑炎有关。

病理

根据疱疹感染的典型宏观和微观病理改变，特别是解剖位置，可以把 HSV 脑炎与其他脑炎区分开来。虽然病变常非对称性，但却常为双侧性，累及颞叶和下叶内侧及相关“边缘”结构，包括海马、杏仁核、皮质嗅区、岛区和扣带回等。由于淤点性出血及坏死极为常见，故本病一度名为**急性坏死性脑炎**（acute necrotizing encephalitis）。镜下病区即以出血性坏死和单核细胞浸润为特征，感染急性期神经元和胶质细胞常含 Cowdry A 型核内包涵体。还可见到血管周围成套反应（perivascular cuffing）：噬神经细胞作用（neuronophagia）和弥漫性小神经胶质细胞增生。虽然主要累及灰质，但亦可波及白质。除神经组织坏死和炎症外，软脑膜尚有淋巴细胞、浆细胞和大单核细胞浸润。免疫抑制宿主的炎症浸润可能不很剧烈。

诊断

HSV 脑炎的鉴别诊断，须考虑化脓性（第 312 章）、结核性（第 341 章）和真菌性脑膜炎，脑脓肿（第 449 章），脑肿瘤（第 457 章），血管炎，失髓鞘病（第 448 章）等。CSF 检查尤为重要，能确诊 HSV 脑炎，还能发现是否还有其他感染性脑膜炎症。脑脓肿很少有行为改变，而 HSV 脑炎时则极常见，放射线检查对二者的鉴别亦极有助。脑肿瘤常发展甚慢，且无发热。

对疑为 HSV 脑炎的病人，神经影像检查一般皆先选择头部 CT 或 MRI。但 CT 扫描的敏感性较差，早期 HSV 脑炎病人中，至少 40% CT 扫描是正常的。MRI 则敏感得多，常能发现极富特征的改变，包括 T2 加权系列中，颞叶内侧和皮质岛区以及额叶下扣带回几为本病特有的信号增强改变。损害常为双侧性。由于病人躁动，合作程度很差，故可能须在全麻下进行 MRI。由此还可能发现其他有关病理改变，如脑脓肿、血管炎、失髓鞘病等，它们也能以类似方式出现。

脑活检一度被认为是 HSV 脑炎的确诊工具，现在已基本为 HSV 的 CSF PCR 所取代。以脑活检方法诊断 HSV 不是没有失误的，故争议甚多，过去主张广泛采用脑活检者认为：此法诊断，比其他方法的敏感性和特异性都高，还能发现以类似征象出现的其他潜在的可治病变。争议的发生是鉴于活检操作伴有的发病率和死亡率，还有采样假阴性问题，以及抗病毒治疗的良性特征。自以 CSF PCR 法检测 HSV 推出以来，主张脑活检的观点实际上已在动摇。CSF PCR 检测 HSV，特异性和敏感性皆高。现在脑活检应限于坏死性脑炎的质块效应明显而腰穿又有相当风险的病人，以及虽经 CSF PCR 检测 HSV 阴性，但临床仍高度怀疑 HSV 脑炎的病人。脑活检取得的样本，除应做组织学检查外，还须包括免疫细胞化学分析、电镜、PCR 及病毒培养等项目。

CSF 检查 2/3 以上病例可见单核细胞增多，一般为白细胞（淋巴或单核）50 ~ 150/mm^3（中位数 130/mm^3）。也有细胞数不增多的。HSV 脑炎还可致出血性 CSF，CSF 中有红细胞，离心后可见发黄。蛋白含量常稍增高，中位数 80 mg/dL，但也有约 20% 病例 CSF 蛋白量正常。葡萄糖水平正常或稍低。像 MRI 一样，CSF 检查也有助于其他相关诊断的分析，如细菌及真菌性感染等。PCR 检测 HSV 虽极敏感，但由 CSF 培养分离 HSV 则鲜有成功。据 HSV 脑炎协作研究，由活检确诊的病例中，3% CSF 是正常的。

血清学检查诊断 HSV 脑炎意义不大，因为大多

数人生平都与HSV有过接触,故有抗体存在。HSV抗体效价波动也是常有的,因此效价增长幅度在4倍以下,实际无何意义。加之还有一些已确诊HSV脑炎的病人,HSV抗体效价未见增长。

治疗

首先证明对HSV脑炎有效的抗病毒药是阿糖腺苷(vidarabin)。但阿昔洛韦(acyclovir)治疗HSV脑炎,已知收效更佳。剂量10 mg/kg,静脉输注(最少需用1小时),8小时1次,共10日。本品选择性作用于两种疱疹病毒编码的酶:胸苷激酶(thymidine kinase)和DNA聚合酶,故对疱疹病毒为特异性。排泄由肾,故肾功能障碍者须慎用。毒性反应罕见,主要如静脉炎、皮疹、转氨酶水平增高、胃肠紊乱等。神经毒性方面,可有震颤、幻觉、惊厥发作、意识改变等。

HSV脑炎因其侵袭性病程经过,应视为内科急症。考虑此病诊断时,即应静注阿昔洛韦。最好是在重症监护病房(ICU)治疗。如诊断未能证实,阿昔洛韦即应停药。

如因脑水肿而濒临脑疝,应予大剂量皮质类固醇治疗,如地塞米松(dexamethasone)4~6 mg/4~6h。虽然从理论上说,皮质激素[①]有可能使病毒清除减慢,但治疗血管性水肿情势紧迫,更为重要。

预后

病人年龄和开始治疗时意识清晰水平决定结果。唯一能改善预后参数的是早期进行抗病毒治疗。如患者年轻(30岁以下),开始治疗时还只处于嗜睡程度,则幸存机会最大。有轻微神经缺失征的病人,如抗病毒治疗为时早,不致留下长期后遗症,仍能恢复正常功能。抗病毒治疗似属充分的病例,亦偶有复发,一般是在急性病消散之初数周内发生,常会留下严重后遗症。后遗症发生机制尚未明了。

生殖器疱疹的神经系统并发症

脐下疱疹感染一般皆为HSV-2所致。但也有约15%生殖器疱疹(genital herpes)为HSV-1感染,估计是口-生殖器性行为所致。HSV-2感染所致生殖器疱疹,约80%~90%病人将在初发感染后1年内复发;而HSV-1所致生殖器感染,第1年内复发的只有55%。同样,口腔疱疹也可能是HSV-2感染。HSV-2感染时,皮肤疱疹处有剧烈烧灼性、叮刺或刺痒性疼痛。无论初发还是复发感染,皆可伴有神经根痛(radicular pain),并可由此向臀、腹股沟、生殖器或下肢放射。这种神经根痛如在疱疹大量出现之前,或尚无明显皮疹时即先行出现,可能误作腰椎间盘病变。HSV-2还可伴有无菌性脑膜炎及自主神经功能(肠、膀胱、性功能)失常,脊髓炎亦偶见。神经并发症以原发性生殖器疱疹时较为常见,但复发时亦可见到。

约1/4初发生殖器疱疹病人有脑膜炎症状,但很少需住院。CSF可见单核细胞增多,蛋白稍高,葡萄糖正常或稍低。平均4~10日后消失,无残留改变。如由病毒培养或PCR法从CSF中发现HSV-2,因果关系即可肯定。HSV-2是Mollaret脑膜炎的主要病原,这是一种复发性无菌性脑膜炎,患者有低烧、头痛和肌痛等症状。约50%病例脑膜刺激时伴有短暂神经症候。CSF可见混合性细胞增多,包括白细胞、淋巴细胞和内皮细胞(Mollaret细胞),还有γ球蛋白增加。此病数日后即可自愈。细追病史,可知患者发作时伴有生殖器疱疹。CSF PCR对证实脑膜炎和Mollaret脑膜炎有价值。预防性应用阿昔洛韦,能防止再发。

与生殖器疱疹有关的尿潴留、便秘和阳痿等自主神经症状,比脑膜炎时为少,通常都是在初发感染时出现的,有时还伴有骶部感觉性神经根病。对此虽可以骶部自主神经组织的直接疱疹感染来解释,但其确切发生机制仍未肯定。自主神经功能障碍是可逆的,一般在皮肤和黏膜损害消失时,亦可随之消失。任何病人如有孤立性膀胱、肠或性功能障碍方面的症状,都应想到HSV-2。全面观察生殖器,可能发现溃疡,病毒培养可资诊断。HSV-2抗体效价增长,亦可支持诊断。罕见情况下,横贯性脊髓炎(transverse myelitis)可与HSV-3感染偕发。HSV-2对成人偶可引起脑炎,对新生儿则是脑膜脑炎的主要病原。HSV-2对新生儿除可在皮肤、眼和黏膜引起疱疹性损害外,还可引起多脏器系统病。

生殖器疱疹多次复发的病人,可给阿昔洛韦,以备复发时及早自行服药,即在前驱症状初现时开始治疗。亦可每日预防性服用阿昔洛韦,这对复发频仍或发作时体质消耗甚大的病例,尤为适宜。

---

①此处原文为"corticostenosis",似误。

——译者

水痘－带状疱疹病毒感染的神经系统并发症

水痘－带状疱疹病毒(VZV;第367章)显然与HSV有关,但只有轻度抗原交叉反应。VZV是水痘和带状疱疹病原,病毒性脑脊髓炎后可继以水痘。估计病毒性脑脊髓炎后并有原发性VZV感染的发生率,每10万人中约10例。它还与Reye综合征有关。带状疱疹(HZ)是按皮区①分布的皮肤感染,一般是儿童时期发生水痘后,在感觉神经节中潜伏下来的VZV再活化所致。除皮肤症候外,HZ还有神经炎症状,并可伴有一系列神经系统后发症。

流行病学

带状疱疹年发生率估计每1000人中约有3.4例。与水痘不同,HZ全年皆可发生,既无病例集中现象,亦无季节性及年度突出。HZ很少发现有病例接触史。影响发生率的最重要因素是年龄和免疫抑制。儿童中HZ罕见。在20～50岁间,HZ发生率相对稳定(每年每1000人中约2.5例),此后在50～60岁时发生率倍增,80～90岁时再增长一番。Hodgkin病及其他淋巴网状组织恶性损害时的细胞免疫障碍、应用细胞毒性药物及皮质类固醇、放射疗法以及感染人类免疫缺陷病毒(HIV)等,皆可诱发HZ。个别病人有肿瘤史、放射接触或受累背根神经节或神经附近躯体损伤等情况。免疫抑制时,病毒可能越过神经节皮区单元进入中枢神经系统或全身。由于水痘疫苗接种的广泛应用,水痘和HZ的发生率可能都在减少。

病理和发生机制

大量证据表明:VZV是潜伏在神经节的卫星细胞(satellite cells)而非神经元中。潜伏病毒一旦再激活,就能在感觉神经节内蔓延,并经末梢神经突起外传,最终在皮肤播散,构成皮区性疱疹性损害。HZ期间对宿主起保护作用的是细胞防御机制,而非体液免疫。病理改变方面,急性感染的背根神经节和神经出现单核细胞性炎症反应,神经元变性,核内出现Cowdry A型包涵体,局部卫星细胞HZV感染。病情更重的病例,原发受累神经节的上、下背根神经节也有活动性疱疹感染。

临床表现

前驱性感觉症状如皮区性疼痛、刺痒或感觉异常等,常在区段性皮疹前2～5日出现(图475-16),HZ的早期疼痛,可能误作他型神经病性或脏器性疼痛。少数患者可无皮疹,而由抗体效价增长提示VZV作用(**无疹带状疱疹,zoster sine herpete**)。HZ的特点是侵害一个皮区,并保持单侧性。50%皮疹在躯干,特别是胸3到腰2区间。**带状**即指躯干的环状或条形损害。20% HZ在头部,一般是在三叉神经的第一支(眼支)皮区。其他脑神经亦可受累。约15% HZ皮疹在上肢,发生在下肢的大致亦为此数。其他部位可能出现卫星状皮肤损害的小灶区。皮疹本身开始是红斑,约经12～24小时发育为水疱。两天中,还可有新的水痘性损害出现。水疱液常在72小时内转为脓性,不出1周,脓疱即可干燥。结痂约经10～12日,痂皮一般在2～3周时脱落。免疫功能不良的宿主,此过程可能延长。如无并发症,皮疹愈合留下不同程度的浅表瘢痕,有时有色素沉着或色素脱失。受累皮区可能感觉缺失。较重病例的神经缺失可能涉及一个以上皮区。50岁以下HZ病人应想到是否潜含免疫抑制的情况,特别是艾滋病问题。

三叉神经眼支是脑神经中最常受累的。这也不足为奇,因为80%以上老人的三叉神经节中,都有VZV蛰伏。此处HZ可向眼眶结构蔓延,引起的急性眼损害将长期残留。皮疹经鼻梁向鼻尖发展,应视为眼感染在即的信号即**眼带状疱疹**(herpes zoster ophthalmicus;HZO),应即邀眼科会诊。这种并发症在免疫抑制者中更为常见;所有HIV血清阳性病人中,5%～15%有HZO。面部麻痹有时伴有舌前2/3味觉缺失,可见于耳HZ(Ramsay Hunt综合征),皮疹亦限于耳区;亦可见于颈2、3皮区(颈圈HZ)。有时第Ⅸ、Ⅹ或第Ⅴ脑神经感染发生在面肌无力之前。像其他运动学综合征(见后文)一样,无力常在皮疹出现之后,滞后时间长短不一。第Ⅷ脑神经功能障碍及感觉性听觉丧失或眩晕,发生背景也与面部麻痹相同,但发生频度较低。HZ偶可引起面瘫而无皮疹(无疹带状疱疹)。第Ⅸ、Ⅹ脑神经HZ不常见,如未注意追

①dermatome,指脊神经后根感觉纤维分布的皮域,亦称"皮节",但"节"无面的概念。

——译者

索咽部皮疹或同侧喉或咽麻痹,即可能疏漏。

肢体或躯体 HZ,亦可伴有区段性运动无力,运动缺失常与受累皮区相当。通常在皮疹发生后数日至2周出现无力症状。特征是突发性,即于数小时至1～2日中发生,此后几乎不再发展加剧。约85%病例无力皆可消失,但在肌区(myotome)内亦可留下永久性麻痹。

HZ 有一罕见并发症即脊髓炎,患者多为免疫抑制宿主,系 HZ 对脊髓的直接侵害所致,以皮疹所在水平最重,亦可波及更高平面。最常见的临床症候是运动无力和膀胱功能失常,通常是在皮疹消散时出现。皮疹水平以下,可能出现反射异常和感觉缺失。严重病例可能发生提示脊髓横断的临床症候,也可能为 Brown-Séquard 综合征。其他如轻度或短暂非对称性反射、Babinski 征、感觉紊乱等亦可见到。患者须做 MRI 以排除其他可能病因。

HZ 时至少可以发生三种类型的脑损害:弥漫性脑炎,局灶性实质感染,血管炎。急性 HZ 常有头痛、颈项强直和轻度弥漫性脑炎,但很难与发热、脓毒症、麻醉性镇痛剂及其他内科病变鉴别。好在这些病人大多都能完全恢复。即使是较重的弥漫性脑炎,只要再无其他并发症介入,亦可望恢复良好。临床表现为急性或亚急性嗜睡或谵妄,CSF 单核细胞数增多,而局灶性病征甚少。

局灶性 VZV 脑炎是 VZV 的罕见中枢神经系统(CNS)并发症,常见于免疫抑制患者。脑损害主要累及白质。此型脑炎可在皮疹后很久出现。临床和放射线征可能误作进行性多灶性脑白质病(progressive multifocal leukoencephalopathy)。诊断须做脑活检,鉴定 Cowdry A 型包涵体、VZV 抗原或核酸。

脑血管炎是最常见的 HZ 后严重 CNS 并发症,特征为三叉神经眼支 HZ 后的迟发性对侧偏瘫性卒中。脑功能失常可能在皮疹后6个月出现,平均间隔7周。病理检查为皮疹同侧颈内动脉及其主要分支发炎和闭塞。HZ 后其他部位发生的更广泛脑血管炎亦有报道。

发生机制仍未尽悉。受累血管内能检出病毒核壳体(nucleocapsids),提示为对动脉管壁的直接感染。这些血管的神经都是 VZV 感染神经节配置的。发生机制无疑与炎症及血栓形成有关。根据血管造影时受累血管的炎症和闭塞征象,结合临床背景,一般即可诊断。

疱疹后神经痛(postherpetic neuralgia)是 HZ 的病废性结局,发生率15%～75%不等,决定于对此症的临床定义和研究的病人群体。约3%～5%病人 HZ 后发生持续1年以上的疼痛。年龄是发生疱疹后神经痛的重要因素,因为它几乎只见于50岁以上病人。60岁以上患者中,约半数发生疱疹后神经痛。疼痛有两种类型:持续性灼痛或钻痛;带刺痛性质的阵发性痛。二者亦可同时发生,可因触摸(包括与衣服的单纯接触)而加剧。治疗可用阿米替林(amitriptyline)、卡马西平(carbamazepine)、加巴喷丁(gabapentin)、辣椒素(capsaicin)(外用)、皮神经刺激剂等,但收效皆甚有限。

诊断

根据典型皮区性分布和水疱性皮肤损害的演化过程,即可诊断 HZ。有时 HZ 可能与 HSV 感染混淆。但 HZ 的皮区性分布、瘢痕化和疱疹后疼痛等,有助于二者的鉴别。HZ 和 HSV 损害基底所取细胞,风干并以 Wright 或 Giemsa 染色(Tzanck 试验)皆可见多核巨细胞。水疱基底刮液以直接荧光抗体法检查,可以迅速做出诊断,亦可做病毒培养。无疹带状疱疹诊断仍甚困难。全面检查隐匿皮疹极为重要。很多病例因未做彻底诊断检查,只能保留印象诊断。

治疗

HZ 的治疗目标是抑制急性感染、防止感染向神经系统发展和预防疱疹后神经痛。为达到以上目的,现有治疗手段为抗病毒药阻止病毒复制,皮质类固醇改善局部炎症反应。免疫抑制病人和三叉神经眼支受累的病人,须予严格治疗。

全身治疗方面,这类病人应静脉注射阿昔洛韦(10 mg/kg 每日3次共7日)。免疫抑制病人特别是艾滋病患者,应口服维持量,以资二级预防。阿昔洛韦800 mg 每日5次共7日,可使复发减少,愈合时间缩短,还能使复发率减低。泛昔洛韦(famciclovir)500 mg 每日3次,伐昔洛韦(valacyclovir)1000 mg 每日3次,亦可备用。除免疫抑制病人和眼 HZ 外,阿昔洛韦亦可口服治疗。同时应用皮质类固醇以防疱疹后神经痛的做法,仍有争议。抗病毒治疗对脑血管炎和 HZ 其他神经系统并发症的作用,仍未肯定。但患区如有病毒抗原存在,即已有充分理由用药。同样,皮质类

固醇对这些并发症的作用，亦鲜有证据可资支持。

猿猴疱疹（B 病毒、猿猴疱疹病毒）

B 病毒与人类单纯疱疹病毒关系密切。对猿猴的血清学研究证明感染率甚高，偶有通过污染传及人类的报告，主要发生在实验室。1973—1985 年间，人类已有 25 例 B 病毒报道。死亡率 72%，幸存者大多亦有严重神经后遗症。通过家庭接触，有发生人际传播的报告。人类 B 病毒感染最常见的形式是快速上行性脑脊髓炎。

推荐阅读

Gilden DH, Kleinschmidt-DeMasters BK, LaGuardia JJ, et al. Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus. N Engl J Med, 2000, 342:635 - 645.
水痘 - 带状疱疹再激活的神经并发症综述。

Raschilas F, Wolff M, Delatour F, et al. Outcome of and prognostic factors for herpes simplex encephalitis in adult patients: Results of a multicenter study. Clin Infect Dis, 2002, 35:254 - 260.
多中心研究证明：单纯疱疹脑炎成年病例，2 日内如获抗病毒治疗，转归即可获得改善。

Simko JP, Caliendo AM, Hogle K, et al. Diffrences in laboratory findings for cerebrospinal fluid specimens obtained from patients with meningitis or encephalitis due to herpes simplex virus (HSV) documented by detection of HSV DNA. Clin Infect Dis, 2002, 35:414 - 419.
本文证明：单纯疱疹病毒（HSV）所致脑炎或脑膜炎（经 HSV DNA 证实）病人，脑脊液检查所见是不同的，轻型病例可以 PCR 法由脑脊液中检出 HSV，舍此就很难作出诊断。

（王贤才，郭聚甫 译；曾汉英，何一民，袁梅琴 校）

第454章

狂犬病

Avindra Nath
Joseph R. Berger

定义

狂犬病(rabies)为病毒感染,见于世界各地,主要累及野生动物和家畜,人类亦可受累,引起破坏性且几乎皆为致死性脑炎。

病原

狂犬病毒为子弹形有包膜单链RNA病毒,分类为棒状病毒科(family *Rhabdoviridae*)狂犬病毒属(Genus *Lyssavirus*)①,有独特嗜神经性,而且与其他很多引起急性脑炎的病毒不同,似以中枢神经系统(CNS)感染为其生活周期的必需部分。

发病机制

病毒无论向人或动物传播,特点都是通过疯兽的咬伤,虽然在实验室及蝙蝠山洞有过气溶胶传播以及通过受染角膜的移植而传播的报道。病毒一旦越过保护性上皮,即可利用逆行性轴浆转运,由末梢神经到达CNS。从咬伤到发病,少则数日,多至1年以上,但多数病例皆在1~2个月。这种迟延可能与病毒在外周组织特别是在横纹肌中的扩增有关,此后才能通过运动和感觉神经,到达CNS。在这段延搁时间里,病毒也能被宿主免疫机制所消灭。实际上,正是这种延搁的存在,才有可能在疯兽咬伤后,进行接触后预防性免疫处理。病毒一旦进入末梢和CNS通路,免疫机制已不能制止继续复制和感染蔓延,即通过轴浆转运,经突触传播也是可能的。

受染动物对病毒的传播,是通过以下两条与CNS有关的途径:(1)由于某些脑区受染,使疯兽发生典型行为改变,增加啮咬活动;(2)病毒从脑前向性(外向性)转运到神经支配丰富的部位(如涎腺、角膜、皮肤),以利病毒的排放。病毒在野生状态下的传播和生存,就是依靠感染的这两方面,对人类病变亦有诊断意义。如典型的行为乖常引起的临床征象,就能使狂犬病与其他病毒性脑炎区分开来。前向性病毒转运亦可用于狂犬病的诊断,即从涎液分离病毒,或对支配毛囊的受染皮神经做免疫组化染色。狂犬病毒产生的体液免疫反应和中和抗体对病毒检测最为有效,细胞免疫反应作用有限。

病理

病理改变有特异和非特异性方面。但在病理改变程度特别是神经元缺失以及死前临床表现上,常有很大差异。非特异性改变如血管周围单核细胞浸润和小神经胶质细胞活化,免疫组化反应检出的受染细胞分布甚广,而炎症反应相形之下则较短缺。同样,神经元破坏也不像丰富的病毒抗原那样突出,后者主要位于神经元,但星形细胞中也能见到。比较特异性的改变是Negri小体,对狂犬病毒感染有特异性提示作用。尸检时感染常遍布于脑,但脑干、脊髓、海马、基底神经节、皮质和其他结构亦甚突出。神经元病毒感染及其伴随炎症反应与临床表现的关系,仍未完全了解。感染可使神经元的膜特性或突触传递发生改

①有作“莱萨病毒属”,但lyssa源出希腊,意为发狂(“frenzy”)而非人名,故称“莱萨”似有未妥。

——译者

变。最终表现为脑功能广泛失常，并因脑干受累而致呼吸与自主神经控制紊乱导致死亡。

流行病学

不同地区狂犬病的流行病学表现亦不尽同，可分为以下两类。**森林狂犬病**（sylvatic rahies）的感染是在野生动物贮存宿主中保存的。美国狂犬病，在中西部各州和加利福尼亚是在条纹臭鼬（striped skunk）中流行；东南部和中部大西洋各州为浣熊（raccoon）（现已侵入肯塔基），纽约北部和加拿大邻近地区是赤狐，而在西南各州的一些地区则为灰狐；蝙蝠狂犬病分布地域很广。同样，西欧人类狂犬病也很少，更多是与野生动物直接接触得病，而非由家犬及家猫感染。这与亚洲、非洲和拉美等很多地区的情况是很不相同的。它们的**城市狂犬病**（urban rahies），是以家犬的兽疫保持下来的，因此人类发病也常见得多。不同动物宿主中的病株也有差异。

临床表现

临床狂犬病在经历 1 ~2 个月潜伏期后，一般以发热、违和和头痛等非特异性前驱症状开始，但在当初咬伤处有一些比较特异的局部症状，如刺痒、感觉异常等，先从已愈的创口处开始，向外扩大，系神经节神经炎所致，但无感觉缺失。

不出数日，即有充分病情表露，不外以下两种类型：即脑炎型（**狂暴型**）或麻痹型（**哑型**）狂犬病，可能是由感染病毒株的来源决定的。脑炎型狂犬病初期，即可由激惹性（暴躁易怒）和一些自主反射亢进而有别于其他病毒感染。清醒与精神错乱可交替出现，患者似因内、外刺激而深为焦虑。试图饮水甚至只是看到水，即出现恐水症状（hydrophobia），膈和呼吸辅助肌以及其他肌肉反射性强烈收缩。胸部吹风亦可使喉、咽或其他肌肉痉挛（气流恐怖，aerophobia）。整个病程都有高热。还可出现自发性吸气痉挛和自主神经功能失常（流涎过多、瞳孔反应缺失、立毛〈piloerection〉）等。但癫痫发作罕见。

麻痹型狂犬病（paralytic rabies）较少见，常易误诊。以无力出现，一般是由被咬伤的肢体开始，很快波及四肢和面肌。意识及感觉功能仍存在。反射缺失使人想到 Guillain-Barré 综合征。随着病情的发展，可与脑炎型合而为一，而有激惹症状出现。二者最终都可陷于嗜睡和昏迷，而以呼吸及心血管功能失常最为突出，如心动过速或过缓、异位心律、呼吸不规律（周期性呼吸）等，最终死于呼吸或循环衰竭。从起病到死亡一般病程 4 ~7 日。少数病例在强烈支持疗法下可能生存时间较长。还有少数由疫苗获得部分免疫的患者，有经精心护理而得以幸存的报道。

诊断

根据动物咬伤或其他接触史，一般应能想到狂犬病。但有多达 1/3 病例，未能发现这类病史。磁共振成像（MRI）检查，T2 加权基底神经节可能见到高强度损害。生前诊断可根据皮肤活检对毛囊神经末梢所做病毒抗原的免疫组化鉴定，一般是由颈项取皮送检。从涎液分离病毒，脑脊液中检出抗狂犬病抗体，或未经预防接种者由血中发现该抗体，亦可确诊此病。死后诊断一般是由脑的免疫组化检查做出。以聚合酶链反应（PCR）为基础的检查，已开发用于狂犬病的快速诊断。

鉴别诊断当视临床表现和流行病学背景而定。麻痹型最易与 Guillain-Barré 综合征、脊髓灰质炎及其他神经或脊髓病混淆，而脑炎型则须与其他病毒和感染性脑炎、破伤风及中毒性脑病等鉴别。在以神经组织制备疫苗的地区（世界上很多狂犬病高发地区仍然如此），变应性脑脊髓炎仍为鉴别诊断的主要内容。

治疗和预防

CNS 业已构成的狂犬病即已无法治愈。预防须加强公卫措施，减少动物贮存宿主；狂犬咬伤或以其他方式接触后，应由免疫预防，制止病毒向 CNS 侵入。临床狂犬病在美国和西欧虽甚罕见，是否需做主动预防，仍是临床经常面临的问题。医生首先要确定可能的接触类型：如以开放性创口或黏膜破损接触涎液，可能须做接触后预防；皮肤完好情况下接触涎液，则未必需要。首先是立即处理局部创口，肥皂水彻底冲洗，再以碘或 70% 乙醇消毒。在确定伤人动物是否为狂犬病方面，流行病学情况十分重要，为此常须

与当地卫生部门联系,了解当地哪些种类的动物携有狂犬病毒。

过去未做预防接种的,被动和主动免疫皆不可少,前者可用人类狂犬病免疫球蛋白,后者为二倍体细胞疫苗(diploid cell vaccines)。狂犬病免疫球蛋白(20 IU/kg)应注射于创口及其周围,还应注射于接种疫苗的肢体。现在已有由组织培养制备的安全疫苗,比早先由神经组织制备的疫苗,重大不良反应的发生已大为减少。过去未做狂犬病免疫接种的人,应在第0,3,7,14,28日在三角肌处接种5剂狂犬病疫苗。

推荐阅读

htpp://www.cdc.gov/mmwr.

美国疾控中心网站,定期公布狂犬病及其他传染病免疫接种方面的最新建议。

Jackson AC. Rabies. Curr Treat Options Infect Dis,2003,5:35-40.

狂犬病综述,重点讨论神经病理方面。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,朱美珍,袁梅琴 校)

第 455 章

中枢神经系统的巨细胞病毒、EPSTEIN-BARR 病毒和慢病毒感染

Joseph R. Berger
Avindra Nath

巨细胞病毒

人类巨细胞病毒(cytomegalovirus;CMV)是一种普遍存在的疱疹病毒,终生都可获得 CMV 感染(第 370 章)。在儿童中,CMV 是先天性神经缺陷的重要和相对常见的病因。美国 60% ~80% 成人都有感染的血清学证据。青年健康者的初发感染常无症状,亦可出现短暂单核细胞增多症样症候。在免疫抑制特别是艾滋病情况下,CMV 则可引起重大神经病废。除视网膜炎外,CMV 还可累及脑、脊髓和末梢神经。

CMV 脑炎

艾滋病时的 CMV(第 414 章)脑炎有几种表现。最典型的是演化历时数周的亚急性弥漫性脑病,表现为头痛、认知和感觉障碍、冷漠和孤僻。神经系统检查可见精神活动异常和各种运动性特征,包括反射亢进、共济失调和无力等。CMV 脑室炎亦可见到,常伴有脑神经病、眼球震颤和进行性脑室增大。有些表现可能提示脑干脑炎,如核间性眼肌麻痹(internuclear ophthalmoplegia)、脑神经麻痹、凝视轻瘫(gaze paresis)、共济失调、四肢麻痹(tetraparesis)等。少数情况下,CMV 可以脑肿块性损害出现。其他表现如急性蛛网膜下腔出血、脑出血和 CMV 血管炎所致脑梗死等。几乎所有 CMV 脑炎病人,都有系统性 CMV 感染。CMV 脊髓炎、多神经根炎和多灶性神经炎等,亦可见于 CMV 脑炎。眼底可以清晰看到视网膜损害(第 370 章)。

CMV 脑炎病人脑影像检查敏感性有限,特异性也不高。可能见到室管膜或脑膜增强以及局灶性梗死或坏死区。进行性脑室增大应想到 CMV 脑室炎。CSF 改变不一。多数病人 CSF 蛋白增高,葡萄糖含量正常或减低;可无白细胞,但发作性淋巴细胞增多亦常见。CMV 脑室炎时 CSF 细胞数明显增多,并有多形核白细胞出现。CSF 偶可培养到 CMV,或由 PCR 法检出。

坏死性脊髓炎

HIV 感染者由 CMV 所致坏死性脊髓炎(necrotizing myelitis),最常见于多神经根炎(polyradiculitis)时。但个别病例也有在无典型多神经根炎综合征的情况下发生的,表现为急性或进行性下身麻痹(截瘫)以及排尿与直肠括约肌功能失常。除非同时伴有神经病,下肢反射仍存在,或更增强。能检出感觉平面。

多神经根脊髓炎

死于艾滋病的患者,约 1/4 有 CMV 所致神经肌肉性病变,主要位于神经束膜和神经外膜区。HIV 感染者的 CMV 多神经根脊髓炎(polyradiculomyelitis)亚急性起病,历时数日至数周。起始的感觉异常或触物感痛(dysesthetic pain)是在会阴和下肢,很快发展为下肢轻瘫、肌张力减低和下肢反射消失。尿潴留突出,直肠括约肌失禁亦常见。运动性改变可使各种感觉障碍掩匿不显。Babinski 征和躯体对侧一定平面以下感觉减弱,可能提示伴随的脊髓炎。以后症状发展,上行累及上肢,有时脑神经亦可受累。CSF 常见

多形核白细胞增多,蛋白含量大为增高。糖则常减少。脊髓 MRI 可能正常,亦可发现脊髓圆锥、马尾、脊膜和神经根影像增强。电生理检查为轴突神经病(axonal neuropathy),并有急性神经脱失征象。神经传导亦可有不同程度减慢。

艾滋病患者如有急性马尾综合征(acute cauda equina syndrome)出现,CSF 中多形核白细胞增多,即提示 CMV 感染,但该综合征在诊断上也不是特异性的。艾滋病人可能发生马尾综合征的其他情况还有淋巴瘤性脑膜炎、梅毒、弓形虫病、其他疱疹病毒感染以及隐球菌性或细菌性脑膜炎。发展历时数周至数月的进行性多灶性运动与感觉神经病,亦可见于 CMV 感染。感觉异常和感觉迟钝后,很快出现明显运动无力,非对称性累及两侧上、下肢。神经病因性萎缩亦可甚突出。神经活检可见坏死性神经炎、单核与多核细胞浸润,神经干及神经根内毛细血管周围有巨细胞出现。还可能见到坏死性动脉炎。

CMV 神经系统并发症应以更昔洛韦(ganciclovir)或膦甲酸(foscarnet)治疗,但其疗效证据主要还只限于病例报告和小量病例分析。对二药耐药的 CMV 株亦已见到,在以更昔洛韦对 CMV 视网膜炎进行维持治疗期间,还有发生 CMV 脑炎的报告。已用抑制性单药治疗或 CSF 中细胞数持续增多的病人,可以膦甲酸和更昔洛韦联合或交替治疗。

EB 病毒

EB 病毒(Epstein-Barr virus;EBV)是传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis)的病原,分布遍及世界。但感染此物,与人口密度和社会经济状况有关。在人口密度高的地方和社会底层,儿童早年即已获致感染。但血清流行病学研究也表明:到 30 岁时,几乎所有人皆已感染 EB 病毒。

初发 EB 病毒感染者中,约 1% ~5% 有神经症候,并可以此为其临床突出表现。与传染性单核细胞增多症有关的神经病变,最常见的是脑膜脑炎。但这种并发症儿童早年罕见,而以 15 ~25 岁间为多。起病缓渐,历时数日,亦可为暴发性。典型表现如发热、头痛、轻度项强硬、意识模糊、嗜睡、惊厥发作和反射亢进等。有时可能发现局灶性神经病征,如一侧轻瘫、局灶性发作、小脑和脑干病征等。EB 病毒性脑膜炎预后良好,可在 1 ~2 周内完全消失。

人类免疫缺陷病毒和 1 型人嗜 T 淋巴细胞病毒

这些病毒及其神经系统并发症另于本书第 414 章,第 372 章讨论。

亚急性硬化性全脑炎及进行性风疹性全脑炎

亚急性硬化性全脑炎(subacute sclerosing panencephalitis;SSPE)是麻疹病毒(第 365 章)引起的,一般见于儿童,亦可见于青年。患儿生后 2 年内一般都有麻疹史,估计这样的宿主早期接触,使缺陷病毒复制得以持续下来。近年来由于麻疹病毒疫苗接种的广泛实施,此症发生率已大为减少。

SSPE 起病一般由认知和行为改变开始,继之出现运动功能失常,肌阵挛、舞蹈性手足徐动(choreoathetosis)、肌张力障碍和肌僵硬等突出。病情发展 1 ~3年,终至强直性四肢轻瘫和陷于植物状态。此症农村较多,男性较多。脑电图(EEG)可见周期性复波,每秒 2 ~3 次慢波的同步性爆发,在肌阵挛期间隔 5 ~8 秒出现一次。脑计算体层摄影(CT)为广泛性萎缩。脑脊液(CSF)蛋白、葡萄糖和细胞数一般正常,而以免疫球蛋白增高,寡克隆性条带和鞘内合成抗麻疹病毒抗原的抗体为特征。血清麻疹抗体水平亦增高。根据以上改变,一般即可作出诊断。非典型病例,确诊偶需脑活检。灰质受累最为突出。SSPE 的病理改变是白质和灰质胶质增生、髓磷脂脱失、血管周围淋巴细胞和浆细胞浸润。较后期神经元细胞亦见缺失。神经元和神经胶质中,都能见到含病毒核壳的核内 Cowdry A 型包涵体。通过聚合酶链反应(PCR)可从脑中检出麻疹 RNA。

麻疹病毒还能对免疫功能减退宿主引起一种亚急性脑炎,患者的认知和运动障碍与 SSPE 相似,但其临床情况、亚急性起病而以后发展较快以及出现广泛性癫痫发作而非肌阵挛等特点,仍与 SSPE 明显不同。脑内改变为核内包涵体丰富,而炎症甚微,无论血清或 CSF 中,麻疹病抗体效价都不高,因此诊断常需脑活检。

进行性风疹性全脑炎(progressive rubella panen-

cephalitis)为一类似 SSPE 但系风疹病毒(第 366 章)所致罕见疾病。神经破坏症候的出现,与早年感染已相距多年,表现为行为改变、认知障碍、小脑性共济失调和肌痉挛,有时有癫痫发作。肌阵挛不像 SSPE 那样突出。脑电图为弥漫性慢波。病程经过亦与 SSPE 相似,发展至昏迷、脑干受累而于 2~5 年内死亡。血清学检查或由脑或末梢血中淋巴细胞分离病毒,可以确定病原。

自麻疹和风疹预防接种广泛推行以来,以上疾病在美国已近绝迹。SSPE 及进行性风疹性全脑炎皆无特异治疗。

进行性多灶性脑白质病

病因和发病机制

进行性多灶性脑白质病(progressive multifocal leukoencephalopathy;PML)是髓鞘脱失病,与少突神经胶质细胞的 JC 病毒(JCV)感染有关,后者是在人类分布甚广的乳多空病毒(乳头多瘤空泡病毒)(papovavirus)。JC 病毒的嗜神经性,表现为对神经胶质细胞的专一性。PML 是最先发现的一种与病毒感染有确切联系的失髓鞘病。

流行病学特征

血清学研究证明:5 岁前约 10% 儿童已有 JCV 抗体,10 岁时已达 40% ~60%。JCV 感染虽广为流传,但除有细胞免疫抑制者外,很少见到 PML 发生。儿童时期亦罕有之。直到获得性免疫缺陷综合征(AIDS)(艾滋病)流行前,PML 仍以淋巴增生性病变患者中最为常见。如 1984 年发表的一份综述(Brooks 和 Walker)曾指出:62.2% PML 与淋巴增生性疾病有关;与骨髓增生症有关的为 6.5%;癌症为 2.2%;10.9% 为各种获得性免疫缺陷状态;5.6% 未发现基础病变。自 1981 年艾滋病流行发端以来,大多数 PML 即与艾滋病有关。近 10 年来,PML 发生率急剧增加,即由于艾滋病患者中约 5% 发生 PML。

病理

PML 的主要特征是髓鞘脱失,一般是多灶性,单灶性脱失亦偶见。损害可见于白质的任何部位,但更好发于顶枕区。大小不一,从 1 mm 至数厘米;大损害可能是多个较小损害融合而成的。PML 的其他标志性组织学表现是少突神经胶质细胞核增大而深染,星形细胞亦增大而形态异常,核分叶而着色浓重。电镜下可

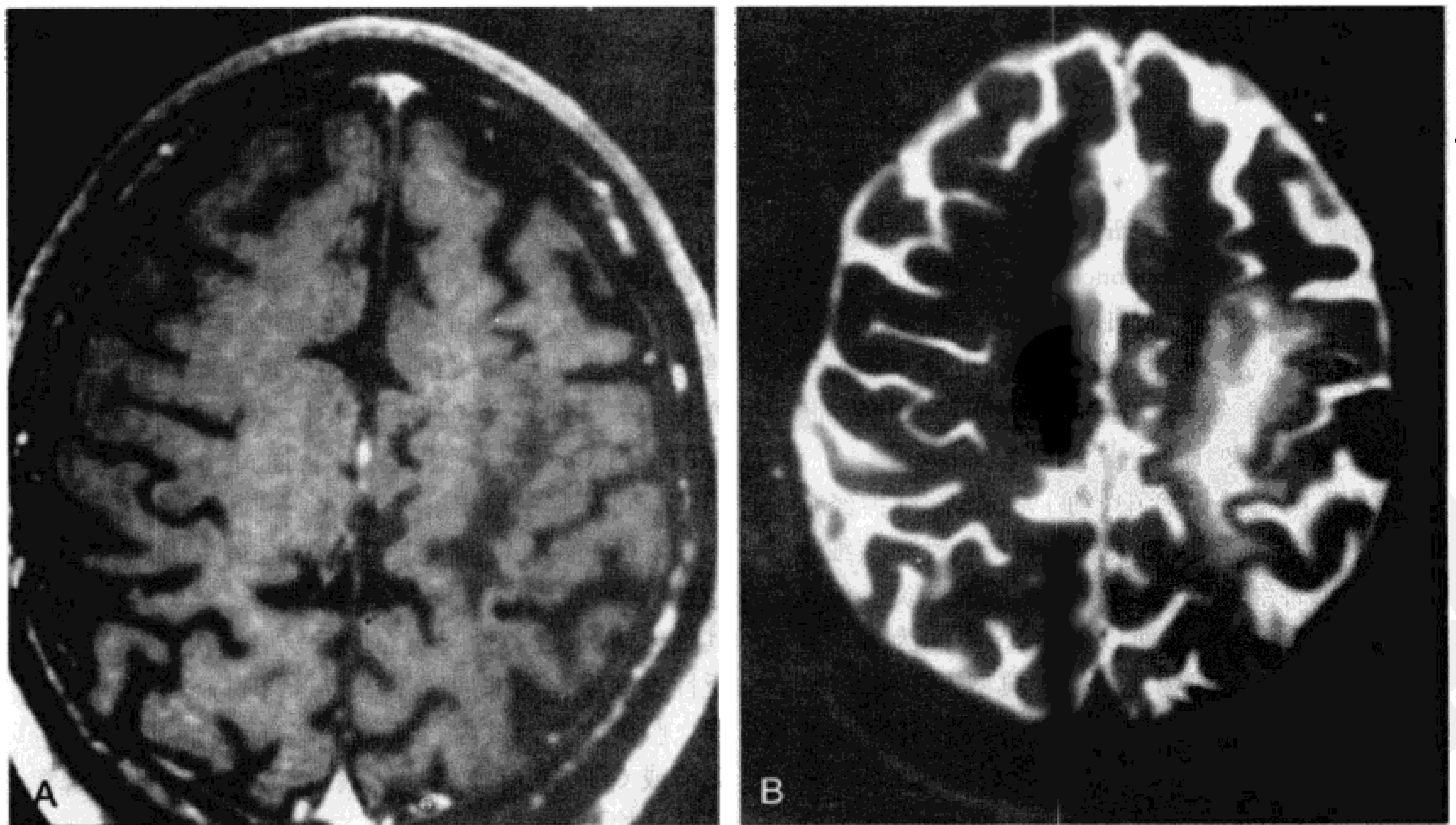


图 445-1 进行性多灶性脑白质病的颅部 MRI。A,T1 加权可见左额叶白质低强度信号改变。B,T2 加权为高强度损害。

见JC病毒粒子,直径28~45 nm,单个或以密集晶体形式出现在少突胶质细胞中,其次是反应性星形细胞。

临床表现

PML的临床特征是在无质块效应的情况下,出现局灶性神经症候及白质病变的放射线征。最常见的起始症状是无力、语言和认知障碍各约见于40%病例。艾滋病患者约1/3有头痛,但非艾滋病患者中则甚罕见。步态失常、感觉缺失及视觉障碍约见于20%~30%病例。癫痫发作及脑干症状较少。查体所见与病人所诉症状平行,半数以上病人就诊时皆能发现无力,主要即为轻偏瘫。约1/4病人就医时有步态失常,认知和语言障碍(构音障碍及语言困难)。约10%病例有反映小脑受累的肢体和躯干共济失调,但偶亦可因位置觉严重障碍所致(感觉性共济失调)。50% PML病人有神经-眼症状,30%~45%是以此而来就医的。最常见的视觉缺损是视辐射损害所致同侧偏盲(homonymous hemianopsia)或象限盲(quadrantanopia)。约5%~8%病人诊断时已有皮质性盲(cortical blindness)。其他神经-眼征还有视觉性失认(精神盲)(optic agnosia)、无失写(agraphia)的失读症(alexia)和眼支障碍等。PML亦有感觉障碍,但比肌力和视觉障碍明显为少。

诊断

根据临床症候及放射线征,即可高度提示PML诊断。前者如再加上CSF中JC病毒聚合酶链反应(PCR)阳性,诊断PML几无疑义。但可疑病例仍需做脑活检。

脑CT扫描受累白质为低密度损害,一般呈"扇形",系紧靠皮质下方的弓状纤维(arcuate fibers)受累所致。颅部MRI患区T2加权一般为高强度损害(图455-1),而T1加权常为低强度影像。经病理确诊的PML,约5%~10%脑影像检查(CT或MRI)皆可见到对比增强。增强一般都很微弱,见于损害周边区。非艾滋病患者的PML损害好发于顶枕叶,而艾滋病患者则更常见于额叶。基底神经节、外囊和颅后窝组织(小脑及脑干)受累亦可见到。

CSF常规检查无诊断意义。CSF蛋白可能增高,CSF PCR检测JC病毒诊断意义殊大,虽非皆为阳性,但特异性很高。

预后

PML一般都会发展至死,平均存活时间6个月。少数(<10%)与艾滋病相关的PML,可能活过12个月,而有部分甚至达到几近完全的临床与放射线征的恢复。提示病程经过较为良性的因素是:以艾滋病前驱症候而出现的PML,CD4-T淋巴细胞数高或在攀升,放射线检查时损害出现对比增强,以及临床或放射线检查有恢复征象。

治疗

PML尚无有效治疗。虽然体外试验阿糖胞苷(arabinoside)能制止JC病毒复制,但临床随机双盲试验则表明:无论静脉还是鞘内注射,对艾滋病相关性PML实无疗效。鉴于干扰素的抗病毒作用(可能是由于对自然杀伤〈NK〉细胞的激发作用),亦被认为是PML的潜在治疗药,一项回顾性研究证明:用过α-干扰素的病人,存活时间较长。但其疗效仍待澄清。

自高活性抗反转录病毒治疗(HAART)推出以来,艾滋病相关性PML的生存时间已在延长。但未治患者自行恢复的存在,也使小量或无对照试验治疗结果难以评估。

推荐阅读

Majid A, Galleta SL, Sweency CJ, et al. Epstein-Barr virus myeloradiculitis and encephalomyeloradiculitis. Brain, 2002, 125: 159-165.

EB病毒性脊髓神经根炎和脑脊髓神经根炎综述,反映EB病毒所致神经系统疾病的概貌。

Maschke M, Kastrup O, Diener HC. CNS manifestations of cytomegalovirus infections: Diagnosis and treatment. CNS Drugs, 2002, 16: 303-315.

中枢神经系统巨细胞病毒感染症候及其诊断与治疗,重点讨论免疫缺陷病人的CMV感染。

(王贵才,郭聚甫 译;曾汉英,谭赞铎,袁梅琴 校)

第 456 章

朊病毒病

Joseph R. Berger
Avindra Nath

有几种人类疾病已被认为是一种独特感染性蛋白即**朊病毒**(蛋白病毒,蛋白侵袭子)(prion)引起的。Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)(亚急性海绵状脑病)即其典型代表。人类其他朊病毒还有库鲁病(kuru)、Gerstmann-Straussler-Scheinker 综合征和家族性致死性失眠(familial fatal insomnia)。朊病毒相关性疾病的独特性在于它可能是遗传的,可能自发,也可能因污染此物而发生。与牛海绵状脑病(bovine spongiform encephalopathy)暴发性流行伴随的变异型 CJD 的出现(估计是牛肉污染所致),引起人们对一些相对罕见疾病的极大关注。

朊病毒蛋白(prion protein;PrP)一般是以膜结合涎酸糖蛋白(membrane-bound sialoglycoprotien)形式存在的,它是细胞一种正常组分,主要分布于脑(但不限于脑)。特别是神经元中,细胞 PrP(PrP^C)含量丰富,似在发育中调节。人类 PrP 基因位于 20 号染色体短臂。朊病毒是 PrP^C 的一种异常同工型引起的,即 PrP^{Sc}。PrP^C 为 α-螺旋结构,PrP^{Sc} 则由 β-折叠片(β-pleated sheets)构成,为翻译后 PrP^C 构象改变产生的。但与 PrP^C 不同,PrP^{Sc} 能抗拒蛋白水解,并能自动集结为杆状或纤维样颗粒(羊瘙痒病相关性纤丝,朊病毒杆),从患有这类疾病的动物和人类脑中即能分离到此物。

CREUTZFELD-JAKOB 病(CJD)

上世纪 20 年代,Creutzfeldt 和 Jakob 共对 6 例进行性痴呆症分别进行了描述。其中 3 例以后证明符合现在的 CJD 条件。此病分布遍及世界各地,估计发生率为每年每百万人口约0.5 ~1 例。绝大多数病例都是散发的。约 5% ~15% 病例估计为家族性,以常染色体显性方式遗传。有些人口中,家族性病变发生率较高,如利比亚和北非犹太人后裔。在这个群体中,每百万人中的年发生率达 31.3 例。此病还有以医源性方式出现的,如有人报道接受由混合人类垂体腺制备的生长激素者中,即有此症发现。令人惊异的是:接受污染批号的人类生长激素者中,只有少数发生此病。接受 CJD 或原因不明性痴呆者死后角膜和硬膜移植的人,亦有发生此症的报道。还有是在应用立体定向大脑内深部电极后发生的。

宏观病理检查为脑萎缩。典型改变一般以皮质最为突出,但基底神经节、丘脑和小脑亦可见到。即由于神经元囊状扩张和细胞膜局灶性坏死、神经元缺失以及神经胶质细胞肥大、增生等造成的神经纤维网(neuropil)内海绵样改变(小圆空泡形成)。但无炎症性改变。淀粉样斑块常能见到,为嗜刚果红性,由 10 nm 纤丝构成。斑块可以蛋白抗体染色。

临床表现

CJD 临床表现不定,因此最初常被误诊。约 1/4 病人有前驱症状,如睡眠形式和食欲改变、体重减轻、性冲动改变以及记忆和注意力集中障碍方面的症状。家属早期即常发现行为改变。还可能屡发定向障碍、幻觉和情绪不稳定。典型病人很快出现进行性痴呆和肌阵挛。痴呆一般是整体性的。约 90% 病例有肌阵挛,常因触觉、听觉或视觉惊吓而激起或加剧。起病方式不一。约 10% ~15% 病例是以突发性卒中样方式出现的,其他起病方式如癫痫发作、自主神经功能紊乱、下运动神经元病等,肌萎缩性侧索硬化(第 447 章)。还可有很多视觉方面的改变,如视觉性失

认(visual agnosia)、核上性瘫、眼球震颤、Balint综合征等,后者的特征是不能按指令视物(视觉固定的精神性麻痹)、不能准确抓取物件(视觉性共济失调)、不能一次性同时识别一种以上物件(画片中动作失认症,simultagnosia)、视觉感受变异、皮质盲等。约1/3病例有小脑性共济失调。锥体和锥体外症候亦常见,50%~66%病例临终前皆有之,常以帕金森症的特征出现,包括动作过少和僵硬。但反射亢进、痉挛状态及伸跖反射亦有之。起病时有下运动神经元病检出的不到1%,但最终可见于约10%病例。

近来报道的一种变异型CJD,可能与牛的海绵状脑病有关,一般见于青年人,有精神症状和共济失调。痴呆发生晚。同样,与尸体生长激素有关的CJD,临床表现也有别于经典型CJD,因为病人都较年轻,有库鲁病迹象。

诊断

支持CJD诊断的临床四征是亚急性进行性痴呆、肌阵挛、脑电图上典型周期性复波和CSF正常。脑的CT和MRI检查亦皆正常,但晚期脑组织可出现快速进行性萎缩。此时MRI亦可发现基底神经节高强度的信号改变,枕区亦可出现这类改变,但较少见。CJD的脑电图特征是周期性出现的锐波群,即在弥漫性慢波基础上出现的两侧同步性锐波群,间隔0.5~2.5秒,持续200~600毫秒。确诊病例75%~95%皆有典型脑电图改变,但早期和终末期可能不见。脑脊液(CSF)检查一般都是完全正常的,但也可能出现蛋白含量轻度增高。蛋白14-3-3 CSF试验已有商品供应,在临床情况适合时,对CJD的特异性和敏感性都很高。还有很多病变如多发性硬化,急性卒中等,也能使CSF蛋白14-3-3增高,须注意鉴别。脑活检及PrP^{Sc}免疫染色虽是确诊此症的过硬标准,但多数病例根据CSF试验阳性和临床表现,即足以做出诊断。

治疗

迄今为止,CJD尚无有效疗法。病变进展亦将持续不已。一般于症状发生后1年内死亡,文献报道的生存期限自1~130个月不等。中位数存活期4.5个月,平均8个月。约5%~10%病例病程2年以上。临床经过可分为病初智能和行为缓慢衰退阶段和此后的逐步或进行性衰退阶段,最后是发展更慢的终末阶段。

预防

虽然从通常意义来说此病无传染性,但处理被朊病毒蛋白污染的物质,仍不无风险。故处理病人血液、CSF及其他体液时,应戴手套。所用器材须以高压蒸气消毒132℃ 1小时,或121℃ 4.5小时(1.5磅),或在1*N*氢氧化钠中浸泡1小时(室温)。动物饲料和废物尚无普遍适用的消毒方法。

库鲁病

1957年,Gadjusek和Gibbs在巴布亚-新几内亚东部高原一个讲福雷语(Fore)的部落中,发现一种称为**库鲁病**(kuru)的进行性痴呆症。高峰时此病发生率达当地人口的1%,患者以妇女和儿童为主。库鲁病与当地食人肉(cannibalism)的宗教习俗有关。以后的研究证明库鲁病可能通过人组织接种转移到灵长类动物。自停止食人肉的宗教活动后,这种独特形式的朊病毒病实际上已不复有。

此病初期的特征是头痛和关节痛。以后是走动期(ambulant phase),特征是共济失调、体姿失稳定性、构音障碍和意向性震颤。静息期震颤和共济失调均更加剧,并有肌阵挛、舞蹈性手足徐动、痴呆和情绪不稳定。最后病人几至卧床不起,出现严重构音障碍、共济失调和痴呆。

致死性家族性失眠症

致死性家族性失眠症(fatal familial insomnia; FFI)是Medori及其同事1992年报道的一种常染色体显性遗传病。病理改变为特异性丘脑核、小脑皮质和下橄榄体萎缩与胶质增生。但脑海绵状改变罕见。这些病人的PrP基因发现密码子178有天冬酰胺取代天冬氨酸的改变,这与CJD的一些家族性病例是相似的。

FFI虽以顽固性失眠为特征,但患者亦可有与CJD相同的症候。交感神经功能亢进,表现如高血压、体温过高、多汗、心动过速等。其他自主神经和内

分泌紊乱亦常见，包括褪黑激素、促乳素和生长激素等正常昼夜节律的丧失等。促皮质激素(ACTH)分泌减少，而皮质类固醇释出则增多。还可出现构音障碍和运动系统异常如肌阵挛、震颤、共济失调、反射亢进、痉挛状态等。精神活动正常，但多数病人都有轻度记忆障碍和注意力缺陷。睡眠做梦(快动眼期，REM)时非预期性全身活动及幻觉等亦有之。病情发展迅速。

FFI 向动物宿主转移尚未成功；像其他朊病毒一样，亦无特异性治疗可言。

补充阅读

DeArmond SJ, Bouzamondo E. Fundamentals of prion biology and disease. Toxicology, 2002, 181 - 182: 9 - 16.
本文对朊病毒生物学特征及其致病机制，都有清晰阐述。

Spencer MD, Knight RS, Will RG. First hundred cases of variant Creutzfeldt-Jakob disease: Retrospective case note review of early psychiatric and neurological features. BMJ, 2002, 324: 1479 - 1482.
变异型 Creutzfeldt-Jakob 病 100 例回顾性分析，重点讨论此病的现症表现。

(王贤才，郭聚甫 译；曾汉英，谭赞铎，袁梅琴 校)



第 457 章
中枢神经系统肿瘤和颅内压增高与减低

Lisa M. DeAngelis

颅内肿瘤

脑肿瘤引言

美国每年新诊断的原发性脑瘤和神经系统癌症约17 000例,中枢神经系统(CNS)肿瘤约为 Hodgkin 病的 2 倍,或黑色素瘤的 1/3。颅内转移瘤约比原发性脑瘤多出 5 倍。构成 CNS 的各种细胞,已发现 120 型以上的原发性脑瘤(表 457-1)。临床实践中,按肿瘤在颅内部位分类也很实用,如松果体区肿瘤,垂体和鞍上肿瘤等。

一般考虑

与人体其他部位的肿瘤不同,发生在脑内的肿瘤,良性和恶性区别不大。脑肿瘤的生长只限于 CNS,几乎不向其他脏器转移。在 CNS 中,恶性肿瘤特征是侵袭性病理改变,包括对局部组织的侵袭,新血管生成,区域性坏死,生物学异型表现(biologic atypia)等。这些特征对恶性细胞的生长是很有利的,使它能迅速扩增,治疗后又会很快长出。没有这些侵袭性组织学特征的肿瘤,最好分类为低度(low-grade)而不是列为良性(benign)肿瘤。很多低度肿瘤在 CNS 不断增长,造成进行性神经功能障碍,经过一定时间,有些也能出现比较恶性的现象。低度肿瘤转化为高度肿瘤,主要见于中轴肿瘤,由于对脑的弥漫性浸润,不能切除治疗。真正的 CNS 良性肿瘤,几乎都是轴外肿瘤,如脑膜瘤(meningiomas),听神经瘤(acoustic neuromas)等,完全切除即可治愈。

临床表现

脑瘤病人可以两型症候之一或二型病候俱备出现。**全身症状**一般是颅内压(ICP)增高的反映,这是脑瘤病人常有的、表现如头痛,嗜睡,人格改变,恶心,呕吐等。**偏侧症状**(lateralizing symptoms)反映肿瘤特定部位,表现如一侧轻瘫(hemiparesis),一侧感觉缺失(hemisensory deficit),失语(aphasia),视野缺损,癫痫发作等(表 457-2)。

多数病人症状都已发展 1 至数月。病人可能是症状突然加剧而来就医的,细追病史,则能发现急性

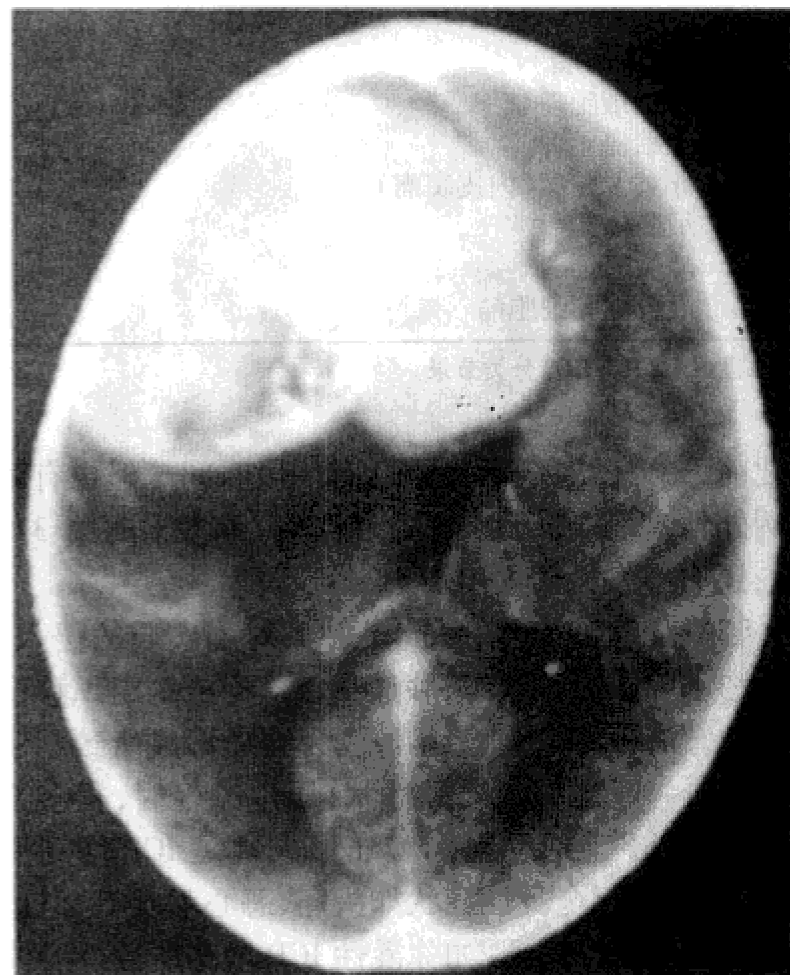


图 457-1 脑膜瘤的 CT 对比扫描,患者以轻度认知缺陷前来就诊,图示肿瘤徐缓增大能达何等程度。此瘤以后仍被完全切除。

表 457-1

世卫组织(WHO)的脑肿瘤分类*

1. **神经上皮组织肿瘤**
   - A. 星形细胞肿瘤
     - 星形细胞瘤
     - 未分化(恶性)星形细胞瘤
     - 多形性星形细胞瘤
     - 纤维性星形细胞瘤
     - 多形性黄色星形细胞瘤
     - 室管膜下巨细胞性星形细胞瘤
   - B. 少突胶质细胞肿瘤
     - 少突(神经)胶质瘤
     - 未分化(恶性)少突胶质瘤
   - C. 室管膜肿瘤
     - 室管膜瘤
     - 未分化(恶性)室管膜瘤
     - 黏液乳头性室管膜瘤(脊髓肿瘤)
     - 亚室管膜瘤(星形细胞增生性室管膜瘤)
   - D. 混合性胶质瘤
2. **颅和脊髓神经肿瘤**
   - 神经鞘瘤(Schwann 细胞瘤,Schwann 鞘瘤)
   - 神经纤维瘤
3. **脑膜肿瘤**
   - 脑膜瘤
   - 血管外皮细胞瘤
   - 成血管细胞瘤
4. **原发性中枢神经系统淋巴瘤**
5. **胚细胞瘤**
   - 生殖细胞瘤
   - 胚胎癌
   - 卵黄囊肿瘤(内皮窦瘤)
   - 绒膜癌
   - 畸胎瘤
   - 混合性胚细胞瘤
6. **囊肿和肿瘤样损害**
   - Rathke 裂囊肿
   - 少突星形细胞瘤
   - 未分化(恶性)少星形细胞瘤
   - E. 脉络丛
     - 脉络丛乳头瘤
     - 脉络丛癌
   - F. 神经元和混合性神经元-神经胶质肿瘤
     - 神经节细胞瘤
     - 胚胎期发育不良性神经上皮瘤
     - 神经节神经胶质瘤
     - 未分化(恶性)神经节神经胶质瘤
     - 中枢神经细胞瘤
   - G. 松果体实质瘤
     - 松果体细胞瘤
     - 成松果体细胞瘤
   - H. 胚胎瘤
     - 成神经管细胞瘤
     - 原始神经外胚层瘤
     - 表皮样囊肿
     - 第 3 脑室胶样囊肿
7. **鞍区肿瘤**
   - 垂体腺瘤
   - 垂体癌
   - 颅咽管瘤
8. **其他肿瘤**

* 由世卫组织(WHO)分类节录。

恶化前已有症状,缓渐加重已有一段时间。但也有两种例外情况,即原无症状者新有癫痫发作(第 343 章),还有突发性瘤内出血。

脑瘤症状的发生,可能是肿瘤对脑实质的侵入,肿瘤和水肿压迫脑组织,肿瘤直接作用或脑组织移位造成脑脊液(CSF)流通受阻,或为脑疝形成所致。侵袭和压迫一般是引起局部症状,压迫减轻时,很多都能缓解。CSF 流通受阻和脑疝形成常是 ICP 增高所致,一般是引起全身性症状如头痛、恶心呕吐等,但也可能发生假定位病征,如弥漫性 ICP 增高所致外展神经麻痹(abducen nerve palsy)。

约 35% 脑瘤病人以头痛(第 428 章)出现。青年人比老年人多,肿瘤生长迅速的比肿瘤发展徐缓时多(图 457-1)。意识和认知改变(第 432 章)可能由于局部肿瘤(如失语,失读,失认),也可能由于广泛性障碍(如嗜睡,意识错乱,用词困难,神情冷漠等),约 1/3 脑瘤病人以癫痫发作出现,低度肿瘤中尤为常见,并可能是肿瘤的唯一症候。发作是局灶性的,起于肿瘤所在部位;也可能是广泛性的,导致继发性意识丧失(第 434 章),但有时极为短促,病人自己甚至旁观者都未注意到它的局灶性质。

神经影像学及其他诊断检查

磁共振成像(MRI)的诊断作用远高于计算机体层摄影(CT)扫描,一切疑为颅内肿瘤的病人,都应选

表 457-2

脑瘤的局灶性临床症候

额叶
- 全身性癫痫发作
- 局灶性运动性癫痫发作(双侧)
- 表达性失语(优势侧)
- 行为改变
- 步态失常,小便失禁
- 轻偏瘫

基底神经节
- 轻偏瘫(对侧)
- 运动障碍(罕见)

顶叶
- 感觉性失语(优势侧)
- 空间定向障碍(非优势侧)
- 皮质感觉功能失常(对侧)
- 偏盲(对侧)
- 失认

枕叶
- 偏盲(对侧)
- 视力障碍(非成形)

颞叶
- 复合性局部(精神运动性)发作
- 广泛性癫痫发作
- 行为改变
- 嗅觉和复合性视觉先兆
- 语言障碍(优势侧)
- 视野缺损

胼胝体
- 痴呆(前部)
- 记忆缺失(后部)
- 行为改变
- 无症状(中部)

丘脑
- 感觉缺失(对侧)
- 行为改变
- 语言障碍(优势侧)

中脑/松果体
- 眼垂直运动轻瘫
- 瞳孔异常
- 青春期提前(男孩)

鞍/视神经/垂体
- 内分泌病
- 两颞侧偏盲
- 单眼视力缺陷
- 眼肌麻痹(海绵窦)

脑桥/延髓
- 脑神经功能失常
- 共济失调,眼球震颤
- 无力,感觉缺失
- 痉挛状态

小脑桥脑角
- 耳聋(一侧)
- 面部感觉缺失(一侧)
- 面肌软弱(一侧)
- 共济失调

小脑
- 共济失调(一侧)
- 眼球震颤

用(第424章)。静脉注射钆和不注射钆的MRI都不可少。实施良好的MRI可以检查到任何颅内肿瘤,因此MRI扫描正常,可以有效地排除肿瘤。只有不能作MRI的病人,才可作加和不加对比剂静注的CT扫描。但即使是加对比剂的CT扫描,也可能遗漏低度肿瘤和颅后窝肿瘤。

有些轴外肿瘤如听神经瘤和脑膜瘤,MRI表现已很典型,无需再作组织学证实(表457-3)。主要在T2或FLAIR影像上见到的非对比增强性浸润性损害,最符合低度胶质瘤(图457-2)。反之,对比增强并有中心坏死区和周围水肿的损害,最可能是成胶质细胞瘤(glioblastoma),也可能是脑转移瘤。虽然诊断仍须组织学证实,但术前诊断涉及手术方式的选择和进入损害的途径。

正电子发射体层摄影(PET)时,高度肿瘤一般为代谢亢进性,低度肿瘤则是代谢减低(第424章)。

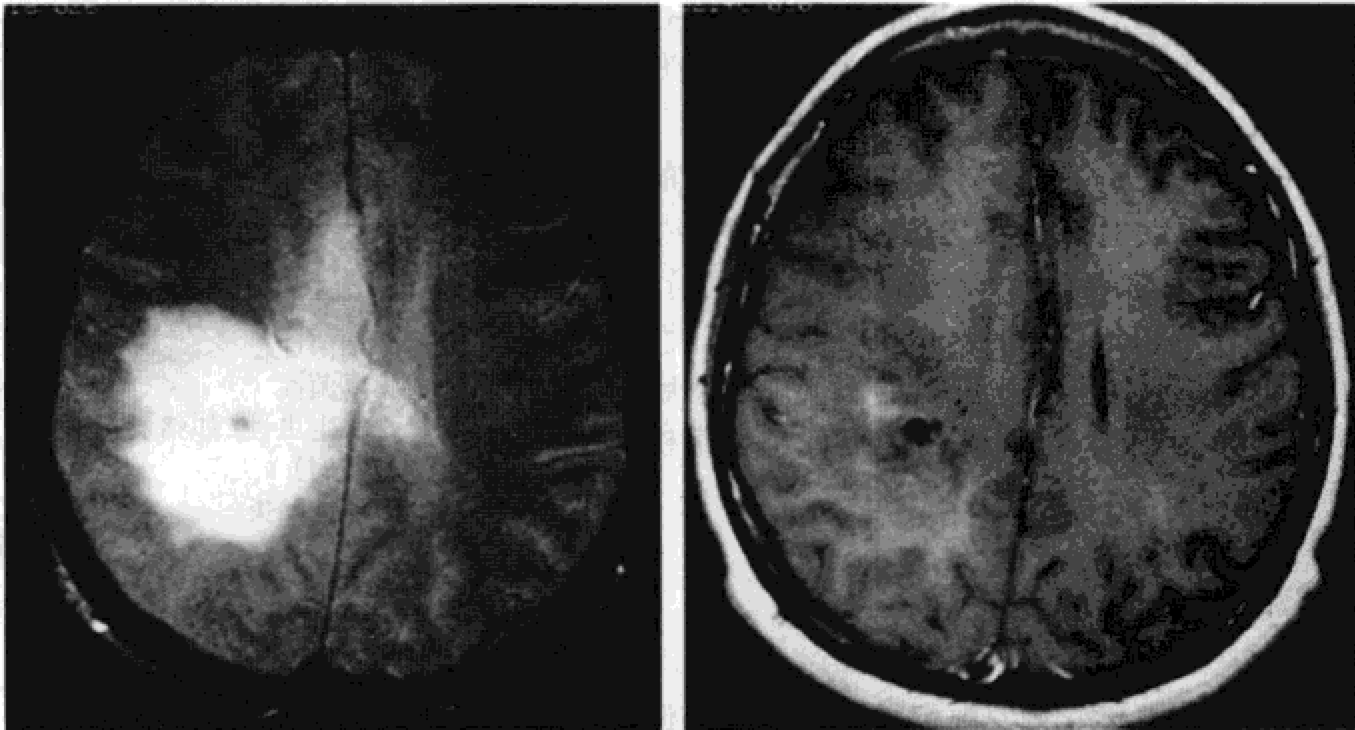


图 457-2 低度胶质瘤的磁共振成像(MRI)。左,T2加权,钆造影,增强甚微,为此瘤的典型表现。在癫痫发作病人中,此瘤发现渐多,很多都是CT扫描时难以窥悉的。

表 457-3

常见脑瘤的磁共振成像

	非对比 T1	对比 T1	T2
恶性胶质瘤	密度↓	+	密度↑
低度胶质瘤	密度↓	-	密度↑
原发性中枢神经系统淋巴瘤	密度↑	+	密度↑
脑膜瘤	同至↑	+	同至↓
听神经瘤	↓至同	+	同至↑
转移瘤	↑至↓	+	↑至↓不定

利用^{14}C-甲硫氨酸的新技术，区分高度和低度肿瘤，比脱氧葡萄糖 PET 有效得多。

几乎所有类型脑瘤都以手术切除为主要目的，但是否切除，也要与它对周邻正常脑组织可能造成的损害结合起来看。功能性 MRI（fMRI），能测定皮质区激活时的脑血流量，使得手术前重要神经功能的定位能力及其与肿瘤关系的了解大为提高（第 424 章）。fMRI 结合解剖性 MRI，则能确定该重要功能与病人肿瘤的关系，使切除更为安全而完整。

磁共振光谱法（MRS）能对组织成分进行非介入性测定（第 424 章）。生长极快、预后不良的恶性肿瘤，常有乳酸和脂类增高的区域。大多数常规 MRI 扫描器很快都将配备 MRS。

现在血管造影在颅内肿瘤扫描的诊断上已悄然退出。但血管造影性栓塞术前还偶有施用，以减少某些脑膜瘤的丰富血流，从而使切除术更为方便、完整而安全。

脑肿瘤病人的诊断和处理，很少须用脑电图（EEG）。但因长时或原因不明性木僵（stupor），考虑非惊厥性癫痫状态（nonconvulsive status epilepticus）的病人，有时也须用上。术中也常用于监护，引导对脑瘤内或其附近致癫痫皮质区的切除。

脑脊液（CSF）分析对大多数颅内肿瘤的诊断作用甚微。原发性 CNS 淋巴瘤（PCNSL）时，约 15% 病例可由 CSF 细胞学检查作出诊断。罕见情况下，也需腰椎穿刺（lumbar puncture）来排除炎症性疾病和其他可能与原发性脑瘤混淆的病变。但小脑肿瘤不可作腰穿，因为穿刺减压，可能促使小脑扁桃体由枕骨大孔疝出。

鉴别诊断

以 ICP 增高或新发中枢神经症状如轻偏瘫或癫痫发作前来就诊的病人，都应住院迅速进行检查。肿瘤病人立即通过神经影像学检查发现有一肿物，结合其他放射线征，可使鉴别诊断范围缩小（表 457-4）。轴外肿瘤如脑膜瘤和听神经瘤，可能与硬膜转移混淆。轴内低度肿瘤 MRI 不增强，则可与感染混淆，如累及颞叶的疱疹性脑炎时。对比增强的轴内肿瘤，又可能误作卒中（第 440 章），脑脓肿（第 450 章），或局灶性髓鞘脱失斑块（第 448 章）。亚急性梗死可见对比增强活跃，但它常为环形，而脑瘤增强主要是在白质。但有时二者在放射线像上是无法鉴别的。脑脓肿时壁增强比恶性肿瘤薄，但有时在 MRI 扫描上是相似的。个别病人虽经周密检查认为是恶性胶质瘤，手术时发现实为脑脓肿。单个失髓鞘性大斑块放射线像上也可能误作脑瘤，有时只有活检才能确定。

MRI 提示原发性脑肿瘤时，无需对转移瘤的可能来源进行广泛的系统追查。脑转移瘤比原发性脑肿瘤更为常见，但大多数是发生在已知癌症患者，一般都有活动性系统性病变。如通过全面检查，胸部放射线像，常规血检验，尿液分析等，都未发现明显的系统性癌症，就应开颅探查。即使手术时发现是脑转移瘤，切除单个脑转移瘤也很必要，因为损害的病理检查也有助于以后对原发瘤的追查。

治疗

所有脑瘤的治疗可分为对症和确切治疗两类（表 457-5）。对症治疗是针对肿瘤相关问题的，如脑水肿，癫痫发作，血栓栓塞病等，在构成脑瘤临床症状上，都有相当影响。确切治疗则是针对肿瘤本身的。

表 457-4

颅内肿瘤的鉴别诊断

感染
- 脑脓肿
  - 细菌性
  - 真菌性
  - 寄生虫性（如猪囊尾蚴病）
- 疱疹性脑炎

血管病
- 卒中
- 颅内出血

炎症性病变
- 肉芽肿（结节）
- 多发性硬化：单个大损害

血管畸形
- 海绵状血管瘤
- 静脉血管瘤

先天性畸形
- 皮质发育不良
- 异位症

对症治疗

对症治疗(symptomatic treatment)包括应用皮质类固醇,抗惊厥剂,预防深静脉血栓形成(deep vein thrombosis;DVT)(第78章)等。皮质类固醇意在减轻原发和继发性脑瘤周围的血管源性水肿。与肿瘤形成有关的血管有渗漏(leaky),而不具备形成血脑屏障(blood-brain barrier)那样的形态和生理特征。皮质类固醇则可使这些新血管的异常渗漏性减低,重建血脑屏障。用药后数分钟内,临床情况即可开始改善。病人常在24~48小时内,发生戏剧性改变。

地塞米松(dexamethasone)是最常用的糖皮质激素,因为它的盐皮质激素作用最小。始量常为每日12~16 mg,上下调整,至达可使神经症状缓解的最低有效量。待确切治疗实施后,很多病人的糖皮质激素即可抽减至完全停药。长期服用大量糖皮质激素,会有明显副作用(第31章)。拟服糖皮质激素6周以上时,须接受卡氏肺囊虫(肺孢子虫)(*Pneumocystis carinii*)的预防疗法(第387章)。

有过癫痫发作的病人,都须给予抗惊厥剂,但从未有过发作的人,不必预防性应用抗惊厥剂,[1,2]围手术期可能例外。

脑瘤病人约25%发生深静脉血栓形成(DVT),早期即可出现,也可在治疗的任何时间发生。接受神经外科手术的病人,术后应穿充气压缩靴(pneumatic compression boots),以减少DVT的发生。刚做完手术的阶段,预防性抗凝也很有效,不致使术后出血增加。[3]要适当调整抗凝剂量,使颅内肿瘤病人不致因抗凝而使脑出血发生增多(第78章)。有DVT或肺栓子又不能充分抗凝的病人,可用下腔静脉滤器。

确切治疗

手术

原发性脑瘤应以完全切除为目的。轴外肿瘤如脑膜瘤,听神经瘤等,手术切除常能做到这点。但脑膜瘤①常在颅内,因而无法切除。颅底肿瘤切除更难,因此常作部分切除,解除压迫,保存神经功能。切除皮质损害而又能保存皮质功能,这个安全界限,常能由手术前的fMRI确定。当然,涉及很多关键结构如脑干、丘脑等损害时,是不能安全切除的。

表457-5

脑肿瘤的治疗

对症疗法	放射疗法
糖皮质激素	常规外束治疗
抗惊厥剂	分割剂量
DVT的预防和治疗	常为局灶性
	立体定向放射手术
确切疗法	化学治疗
手术	受限于内部耐药性和血脑
以全切为目的	屏障

不能切除的损害,也可做活检以利诊断。特别是立体定位活检(stereotactic biopsy),几乎可以到达任何脑区,发病率甚微。但立体定位活检也有风险,如:(1)取样不够,未能作出诊断;(2)所取组织,不能准确反映肿瘤的最高恶性度;(3)与操作本身有关的并发症(如出血)。但因立体定位活检出血而发生神经功能障碍的,只有2%,一般见于多形性成胶质瘤(glioblastoma multiforme)病人。

轴外原发性脑肿瘤,完全切除即可治愈,患者可以长期存活,神经系统功能转归也较好,甚至轴内原发瘤病人也能如此。术后神经影像学检查确定已达宏观全切(gross total excision)的恶性胶质瘤病人,可以长期存活,低度胶质瘤病人可能也是如此。但是多数低度胶质瘤病人,肉眼可见的宏观肿瘤(macroscopic tumor),常能完全切除,但已向周邻脑组织浸润的微观损害,仍将残留。

有些肿瘤如脑干胶质瘤,因居关键部位,甚至活检亦难问津。但由典型放射线征即可诊断,并予内科治疗。

放射疗法

一个疗程外束放疗(external beam radiation therpy)是以每日小分割量达到累计总量,一般为45~60 Gy。把治疗量分割为每日小量,使正常组织从事亚致死性修复,也可使与脑照射有关的神经毒性大为减低。外束放疗是脑瘤最有效的非手术疗法,可使脑原发性恶性肿瘤和转移瘤病人的平均存活时间延长一倍,但却很少能使这些肿瘤获得治愈,即使给予

---

①英语meningioma通作"脑膜瘤",字面不错,但它也包含"脊膜瘤",故称"脑脊膜瘤"更为贴切,脊膜是脑膜的延伸,也是脑膜,从这个意义说,统称"脑膜瘤"并无不妥。

——译者

最大放疗，多数病人仍会复发。

立体定位放射手术（stereotactic radiosurgery）是发射高分割量的局灶性放射疗法，周邻正常组织不致受害。这项技术只能用于直径在 3 cm 以下的肿瘤，对极具浸润性的恶性胶质瘤则作用较差。

放疗并发症一般是在治疗结束数月至数年后出现，包括放射性坏死，痴呆，脑白质病（leukoencephalopathy）等。据报道，发生率不到 5%，多数病人在迟发性治疗影响出现前，已死于自身脑瘤。但对长期幸存者如低度胶质瘤，原发性 CNS 淋巴瘤，儿童成神经管细胞瘤（medulloblastoma）等病人，放疗后期影响仍须重视。痴呆合并放射诱发性脑白质病能发展为严重神经障碍。放射性坏死（radionecrosis）则可类似肿瘤复发，MRI 上为对比增强的大片损害。皮质类固醇能减轻水肿，有时甚至能治疗小片放射性坏死区。但如损害够大，可能仍须切除以解除质块压迫，减少激素的需要。

化学治疗

脑瘤化疗常令人失望，因为这些肿瘤本身对大多数常用药物都已潜含耐药性。卡铂（carboplatin）和顺铂（cisplatin）（第 191 章）对成神经管细胞瘤有效，即使瘤细胞已在 CSF 中播散。替莫唑胺（temozolomide）对所有胶质瘤都有效，大剂量替莫唑胺还可用于原发性 CNS 淋巴瘤。含卡莫司汀（BCNU）的多聚物也有微效，比无化疗好，但能引起局部组织损害和水肿。

脑瘤类型

原发性轴外肿瘤

最常见的原发性轴外肿瘤是脑膜瘤，垂体腺瘤，听神经瘤。这些肿瘤虽起于颅腔，但不是脑组织的肿瘤，几乎都是良性的，由于很少侵袭到脑，因此常能完全切除，取得治愈，神经功能完全恢复。这些肿瘤是因压迫下方脑组织而引起临床症候的，但下方脑组织很少发生水肿，故糖皮质激素作用有限。

脑膜瘤

脑膜瘤（meningiomas）一般为良性。但也有约 5% ~10% 脑膜瘤为非典型性和恶变型，侵袭性较大。脑膜瘤妇女较多，散发病例中，约 10% 为多发性，有时是家族性综合征的一部分，如 2 型神经纤维瘤病（neurofibromatosis type 2）病人中，脑膜瘤发生较多（第 459 章）。

脑膜瘤生长缓慢，症状发生隐匿，常为徐缓进行性。肿瘤可以长到很大，但因生长极慢，故脑能适应进行性压迫。脑膜瘤一般都在特定部位出现，包括半球凸面，脑镰和旁矢状窦区。嗅皮质和旁矢状窦肿瘤常以癫痫发作和进行性轻偏瘫出现。颅前窝肿瘤能引起人格和认知功能的缓渐进行性改变。颅底脑膜瘤有脑神经病征，脑干受压时步态维艰。但脑膜瘤也可毫无症状，而是由其他原因（如头部外伤）做神经影像检查时发现的。

脑膜瘤在 MRI 上表现典型，为以硬膜为基础的弥漫性增强损害，还有从肿瘤延伸的硬膜增强细尾。由于放射线征常极典型，只需手术治疗。放射线鉴别诊断须包括次常见的血管外皮细胞瘤（hemangiopericytoma）和硬膜转移瘤。脑膜瘤大多无明显水肿，但高度恶性损害和分泌性变异型也可发生明显水肿。

在无症状或症状轻微的情况下发现的小脑膜瘤，可以通过影像复查暂为随访，因为肿瘤生长可能极慢。需要治疗时，肿瘤全切常能治愈，但是良性瘤即使切除完全，也可复发（在一些病例组中，可达 20%），因此放射随访必不可少。位于颅底的肿瘤常难全切，虽然一再试图切除，仍常复发。放射疗法有时可使发展放慢，也是治疗恶性脑膜瘤时必需的。尚无疗效肯定的化疗方法。

听神经瘤

听神经瘤（第 470 章）最好称为前庭神经鞘瘤（vestibular schwannoma），是第Ⅷ脑神经的良性肿瘤。妇女中听神经瘤约比男子高出一倍，发病高峰年龄是 40 ~60 岁间。散发性前庭神经鞘瘤是单侧的，如为双侧，即为 2 型神经纤维瘤病（第 459 章）的典型表现。

听神经瘤一般是从听神经的前庭部分长出的，常以一侧耳聋出现，有时先有或同时伴有耳鸣和头昏或失稳感，但还不是真正的眩晕（vertigo）。肿瘤缓渐增大，因压迫第Ⅴ和第Ⅶ脑神经而有一侧面部麻木或无力。内听道肿瘤向听道外生长，进入小脑桥脑角，压迫脑干，即可引起共济失调和一侧小脑征。颅部 MRI 加钆，即使很小听神经瘤，也不难发现。

治疗常为手术，<3 cm 的损害，也可选择立体定位放射手术。最好是在肿瘤尚小时治疗，以保存面神

经功能和听力。

垂体腺瘤

垂体腺瘤(pituitary adenomas;第237章)可按肿瘤大小分为小腺瘤(直径<1 cm)和大腺瘤。也可按内分泌功能之有无分类;还可按内分泌症候或肿瘤压迫所致神经症候来分类。小腺瘤(microadenomas)常有内分泌症状,如闭经,溢乳,性功能失常(都与分泌促乳素的肿瘤有关);肢端肥大(生长激素分泌亢进所致);Cushing 综合征(分泌促皮质激素腺瘤)等。随着垂体瘤的增大,成为大腺瘤(macroadenomas),即可压迫周邻神经结构,包括视交叉和视神经等,而常有两颞侧偏盲,偶为一侧失明。大腺瘤常无分泌功能,但能破坏垂体组织,引起全垂体功能减退(panhypopituitarism)。少数病例的垂体肿瘤突发起病,而有头痛,眼肌麻痹(ophthalmoplegia),一侧失明,警觉性减低甚至昏迷,这就是出血或梗死引起的**垂体卒中**(pituitary apoplexy)综合征。

头颅 MRI 特别是冠面影像并用钆时,可使垂体肿瘤及其周邻神经结构一览无遗。所有大腺瘤和一些小腺瘤都能经蝶骨实施垂体手术,发病率甚微。个别病人肿瘤残余或复发,尚须佐以放疗。有些分泌激素的肿瘤,特别是泌乳素瘤(prolactinomas)和分泌生长激素的肿瘤,也可以卡麦角林(cabergoline)和奥曲肽(octreotide)分别治疗(第237章)。这些药物不但能纠正激素分泌过多,还能使肿瘤缩小,但须终生服药。

垂体和鞍上区肿瘤还有颅咽管瘤(craniopharyngiomas),鞍上表皮样囊肿(syprasellar epidermoid cysts),Rathke 裂囊肿,胚细胞瘤(germinomas),淋巴细胞性垂体炎(lymphocytic hypopysitis),后者是垂体的良性炎症性病变,常以尿崩症(diabetes insipidus)出现(第238章)。以上损害都能由 MRI 识别,它们一般都是鞍上损害,垂体窝是被继发侵蚀。有些损害还有典型放射线征。以上都是良性损害。除垂体炎可在皮质激素治疗下完全消失外,根治都须完全切除。

其他轴外肿瘤

松果体区肿瘤都有典型临床表现,包括 Parinaud 综合征即向上凝视轻瘫,瞳孔对光反应不良而调节反应活跃,会聚(辐辏)障碍,会聚-退缩性眼球震颤(convergence-retraction nystagmus)等。有些损害还能引起脑积水和 ICP 增高症状。松果体区肿瘤包括松果体实质肿瘤和胚细胞肿瘤,前者如松果体细胞瘤(pineocytomas)和侵袭性更大的成松果体细胞瘤(pineoblastomas);后者如胚细胞瘤和非胚细胞瘤性胚细胞肿瘤(nongerminomatous germ cell tumors),胚细胞瘤可由局灶性放疗完全切除,而非胚细胞瘤性胚细胞瘤侵袭性更大,虽经化疗加颅部照射,仍常复发。

脊索瘤(chordomas)是残余脊索组织的罕见肿瘤,一般发生在颅底,有局部侵袭性,特点是虽经手术和放疗,仍可多次复发。

脂肪瘤(lipomas)都是良性肿瘤,可在中线组织上发生,特别是胼胝体附近。完全切除即可治愈。

蛛网膜囊肿(arachnoid cysts)本身不是肿瘤,但如长大到能压迫下方脑组织时,也可出现头痛、局灶性神经症状甚至癫痫发作。很多都毫无症状,只是在神经影像检查时意外发现。须予切除的只限有症状囊肿。

原发性轴内肿瘤

原发性轴内肿瘤大多是神经胶质瘤,包括星形细胞瘤,少突神经胶质瘤,室管膜瘤等。次常见的有成神经管细胞瘤,其他罕见神经外胚层瘤,原发性 CNS 淋巴瘤等,所有这些肿瘤都能侵入脑组织,没有一种是能手术完全切除的。

胶质瘤

星形细胞瘤是最常见的神经胶质瘤,可分为以下4类:Ⅰ度是纤维性星形细胞瘤(pilocytic astrocytoma);Ⅱ度是纤丝性星形细胞瘤(fibrillary a.);Ⅲ度是未分化星形细胞瘤(anaplastic a.);Ⅳ度是多形性成胶质细胞瘤。纤维性星形细胞瘤是极低度局灶性肿瘤,儿童最常见,可能伴有Ⅰ型神经纤维瘤病,完全切除常能治愈。星形细胞瘤、未分化星形细胞瘤和成胶质细胞瘤都是弥漫性肿瘤,常向脑内广泛浸润,甚至Ⅱ度肿瘤也会发展,最终具有Ⅲ度和Ⅳ度肿瘤的组织学特征和增长模式。

任何年龄都能发生胶质瘤,但星形细胞瘤一般是在20~30岁时发生,未分化星形细胞瘤为40岁,成胶质细胞瘤为55~60岁。年龄就是重要的单项预后因素:年龄较轻的病人,存活时间明显长于年龄较大的病人。组织学表现也很重要:成胶质细胞瘤病人的预后,远差于低度损害的病人。另如工作状况(performance status),症状历时长短,能否完全切除等,也

都是提示转归良好和长期存活的重要指标。各度胶质瘤,男子受累都比妇女多,白人受累明显高于黑人。胶质瘤一般都是单个损害,但高度肿瘤中,也有约5%是多发性的。有一种称为**大脑胶质瘤病**(gliomatosis cerebri)的胶质瘤变异型,全脑皆有广泛浸润,活检时多数病例都是较低度病理改变,但也有高度变形的灶区存在。

胶质瘤病人常以癫痫发作、头痛和偏侧病征如轻偏瘫,失语,视野缺损等前来就诊。MRI 上低度胶质瘤一般表现为弥漫性不增强损害,好发于额叶和皮质岛区。高度胶质瘤一般造影时增强,出现在皮质白质,周围有明显水肿。成胶质细胞瘤常有中心坏死区(图 457-3),出血约见于5% ~8%病例。

所有胶质瘤的治疗都常涉及手术、放疗和化疗。手术目的是切除可见病变,但常难做到。切除是否充分,最好是术后 72 ~96 小时内,再做 MRI,加钆和不加钆扫描。手术切除一般可使神经功能改善,对皮质激素的依赖性减低。所有未分化星形细胞瘤和成胶质细胞瘤术后都应作放疗,剂量约 60 Gy,此后最好再继以化疗,一般是用烷化剂替莫唑胺或亚硝基脲(nitrisourea)。●化疗只能使 15% ~20%病人生命延长,但一般都耐受良好,毒性反应轻微。复发可再切除,另加化疗,有时可作立体定向放射手术。虽经激烈治疗,几乎所有病人还会复发,成胶质细胞瘤的中位数存活时间略长于1年,未分化星形细胞瘤也只约3年。但有些年轻病人的未分化胶质瘤,可能生存多年后才见复发。

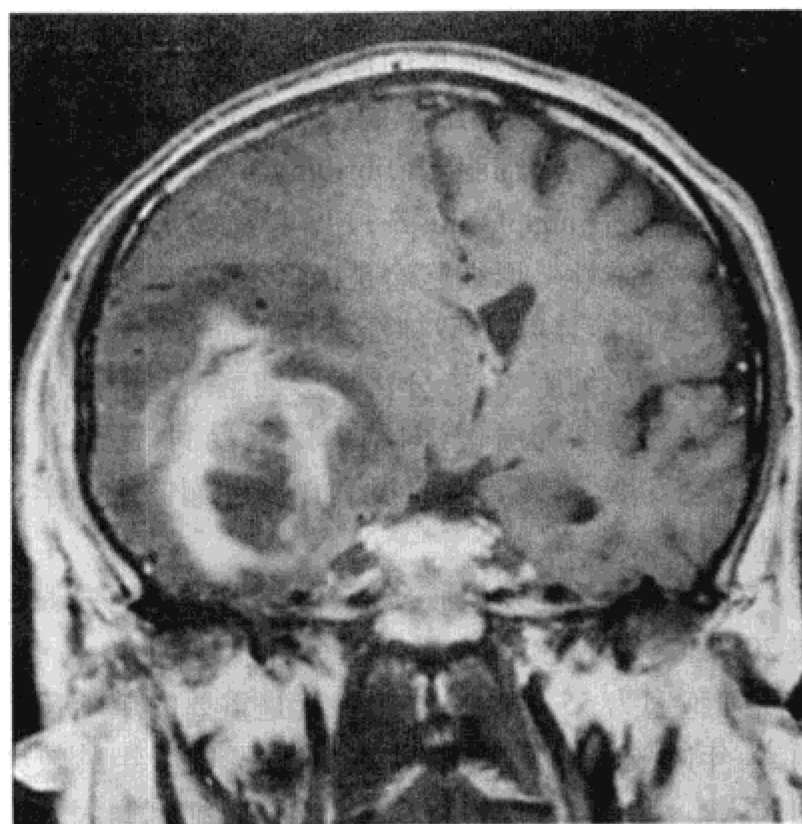


图 457-3 颞叶成胶质细胞瘤。T1 钆增强 MRI 扫描可见典型环形对比和中心坏死,质块效应明显。

低度星形细胞瘤病程不一。患者可以孤立性癫痫发作就诊,发作很易由抗惊厥药控制。这些病人手术①后立即给予确切治疗,不能延长存活时间,●可作随访,直至有肿瘤发展的临床或放射线症候出现。有进行性神经症状或认知障碍的病人,诊断后须立即治疗,首选局部放疗,总量约 54 Gy。星形细胞瘤可以低度肿瘤发展,或转化为高度恶性损害,此时 MRI 上一般都有对比增强出现。这些病人可能须予切除,或做活检,再作放疗(如果以前未经放疗),也可作化疗。星形细胞瘤病人的中位数存活期约5年。

少突胶质细胞瘤(oligodendroglioma)以低度肿瘤出现,其次是以未分化损害出现。这些肿瘤的治疗不同于星形细胞类,因为少突胶质细胞瘤由于染色体 1p 和 19q 的缺失,对化疗极为敏感。但像低度星形细胞瘤一样,低度少突胶质细胞瘤如无症状,除癫痫发作须妥为控制外,也不要急于治疗。但有进行性神经症状的,需予治疗,常由化疗开始,一般是以丙卡巴肼(procarbazine),洛莫司汀(lomustine),长春新碱(vincristine)联合治疗;或以替莫唑胺单药治疗。两种疗法通常都有效,可使肿瘤退化。放疗应待化疗失败再来动用。所有未分化少突胶质细胞瘤都须立即治疗。常规疗法是局部放疗和化疗。但高度肿瘤单作化疗的也在增多,有些病例大剂量化疗再加自体干细胞救援(第 166 章)。这样治疗虽已取得一些成功,但仍只能认为是实验性。肿瘤发展应再切除,未经放疗者另作放疗,并加化疗。低度少突胶质细胞瘤病人,中位数存活时间可达 15 年以上,未分化少突胶质细胞瘤为 4 ~5 年。

胶质瘤可见于脑任何部位,部位不同,临床和生物学情况亦异。视神经胶质瘤可累及视神经和视交叉,一般与 I 型神经纤维瘤病有关。这些胶质瘤常为纤维细胞瘤,可取低活性经过,自行退化亦偶见。手术切除常有困难,临床经过不顺,在长期视力稳定的基础上,可能出现阶段性失明。必要时可作放疗甚至化疗,但通常是无需治疗的。脑干胶质瘤常累及桥脑,其次是延髓和中脑。脑干胶质瘤儿童(10 岁左右)最常见,但其他年龄甚至老人亦可发生。组织学表现低度、高度不一,但转归主要决定于脑瘤所在部位。一般说来,脑干胶质瘤转归不良,存活时间不到

---

①原文如此,"手术"似应为"诊断"。

——译者

1年,但也有个别相对良性的变异型。

成神经管细胞瘤

成神经管细胞瘤(medulloblastomas)一般发生在小脑蚓部,主要见于儿童和青年。临床表现除因小脑和脑干受累而有共济失调(ataxia)外,还有由梗阻性脑积水所致ICP增高而发生的头痛、恶心呕吐等症候。患者男孩多于女孩(2:1),高峰年龄是7岁,成人已甚罕见,一般累及小脑半球。严格手术(完全切除)可使转归改善。术后都须继以神经轴放疗,化疗也常须用。5年存活率约70%。这样严加治疗,常能使幸存者的并发症明显推迟,这些并发症如智力缺陷,生长障碍,内分泌功能紊乱等。

与成神经管细胞瘤相关的染色体改变,最常见的是等臂染色体17q,多达80%肿瘤有此改变。大脑半球也能发生组织学表现相同而遗传背景互异的肿瘤,即**原始神经外胚层瘤**(primitive neuroectodermal tumors;RNET),虽经严格治疗患者也会很快死亡。

神经节胶质瘤

顾名思义,神经节胶质瘤(ganglioglioma)既有神经胶质成分,也有肿瘤性神经成分(神经节细胞)。有些神经节胶质瘤是低活性的,手术切除后,无需另加治疗。未分化肿瘤患者,预后可能好于恶性胶质瘤,但虽经手术和放疗,仍常复发。

中枢神经系统原发性淋巴瘤

原发性CNS淋巴瘤与免疫缺陷有关,特别是获得性免疫缺陷综合征(AIDS;第419章)和器官移植,但在看似免疫活力正常的病人中,此瘤发现也在增多。患者男多于女,诊断时年龄中位数约60岁。一般都是大细胞、B细胞性非Hodgkin淋巴瘤,与系统性淋巴瘤相同。肿瘤能累及CSF,眼,脑,约40%病例就诊时为多灶性。但与所有其他脑瘤不同,手术切除不能使存活率提高,因此手术时应做活检而不切除。治疗以化疗为主,最重要的化疗药是氨甲蝶呤(methotrexate;第191章)。年龄较大病人,不宜放疗,因为治疗所需全脑放射,再加化疗,能引起明显认知障碍。再者,单用放疗也能收效,但不出1年,还会复发。皮质激素也常列为化疗内容,不但有助于脑水肿的处理,还能促使肿瘤退化。多药化疗加用或不加颅部照射,中位数存活时间现为3~5年。

其他轴内肿瘤

轴内罕见肿瘤中,**室管膜瘤**(epondymoma)最好是手术切除继以放疗。**脉络丛乳头瘤**(choroid plexus papilloma)和癌可以脑积水或偏侧病征出现,良性乳头瘤切除即可,但如为癌,术后虽继以放疗还会很快复发。第3脑室**胶样囊肿**(colloid cysts)是良性肿瘤,但能引起脑积水,治疗可作脑室腹腔分流(ventricular peritoneal shunt),或以脑室内镜技术切除。**成血管细胞瘤**(hemangioblastoma)主要见于小脑,但也能发生在脊髓和半球。成血管细胞瘤病人中,约15%有常染色体显性遗传的von Hippel-Lindau病(第459章),后者的特征是除CSF和视网膜有成血管细胞瘤外,还有肾细胞癌,嗜铬细胞瘤,内淋巴囊肿瘤,以及不同脏器的囊肿等。成血管细胞瘤的治疗是手术切除,放疗只用于复发时。完全切除一般都能治愈。

转移瘤

脑转移

所有系统性癌都能转移到脑。黑色素瘤(melanoma;第209章)最易向CNS蔓延,但CNS最常见转移瘤是来自乳腺癌(第204章)和肺癌(第198章),

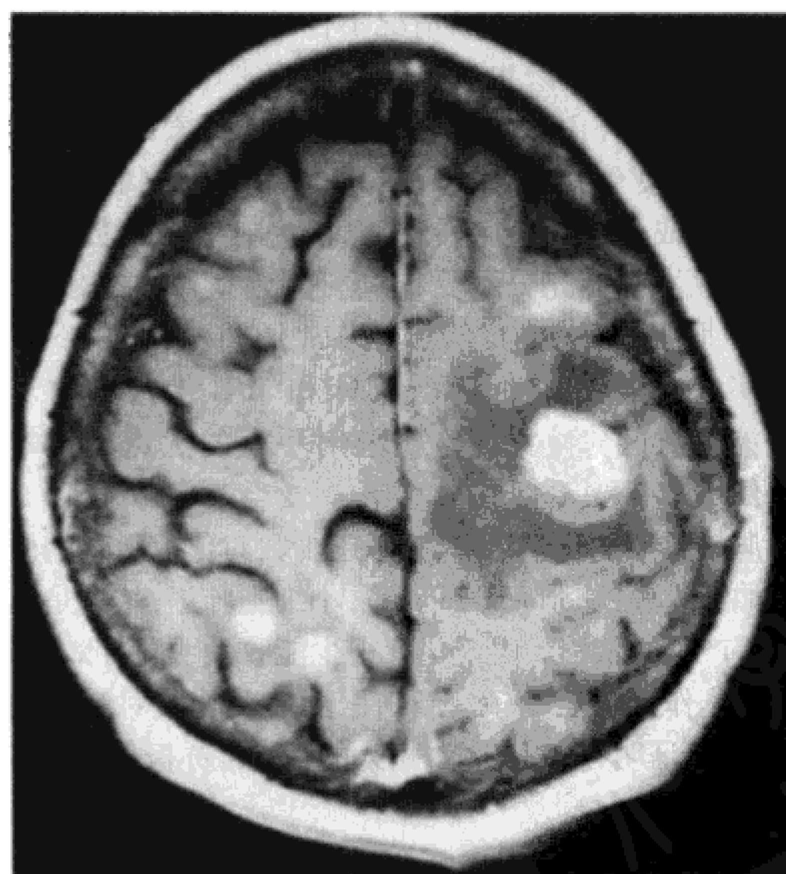


图457-4 脑转移。图为T1钆增强MRI显示的来自乳腺癌的多发性转移。但CT扫描时,虽加对比剂也未能发现。

其次是结肠癌(第 200 章)和肾癌(第 203 章)。由于治疗改善,系统性癌症病人寿命延长,CNS 转移瘤的发生也在增多。脑转移病人中,CNS 病变大多是在病程晚期发生的,但脑转移也可能是系统性癌症患者的始发表现。这些病人的原发瘤大多是肺癌,但有些病人的原发瘤始终未被发现(第 210 章)。

脑转移最好以 MRI 加钆扫描诊断(图 457-4)。所有损害都能由 MRI 清晰揭示,在观察颅后窝方面,MRI 也在 CT 之上。转移瘤一般都是灰 - 白质交界处的高度局限性损害,常伴有广泛水肿。转移瘤内出血,最常见于黑色素瘤,肾癌,甲状腺癌等,但因来自肺癌的转移瘤极为常见,因此与出血有关的,数量上仍以肺癌转移居多。脑转移病人可以进行性神经症候出现,包括头痛,癫痫发作,偏侧病征等。脑转移瘤出血,有时以不造影颅部 CT 展示最佳。

由于脑转移对脑组织并不构成广泛浸润,周围又常有一假囊,因此手术时可以完全切除。随机对照研究证明:完全切除可使病人生命大为延长,保持神经功能的时间也更长。● 单个脑转移切除后继以全脑照射,可使 CNS 病的控制大为改善,但不能使病人的寿命延长,因为病人仍将死于进行性系统性肿瘤。● 因此手术后是否须作全脑放疗,常须因人制宜,酌情决定。多发性损害如能完全切除,也能取得单个损害切除后的同样效果。

多发性脑转移病人,一般最好作一疗程全脑放疗,最常用分割量是 3 Gy,共 10 次,总量 30 Gy。单个脑转移病人,如果一般情况不佳,系统病变失控,或手术治疗条件不佳,也可作全脑放疗。

以伽马刀(由多钴源发射 γ 辐射)或直线加速器(向肿瘤高度聚焦发射 X 线)的立体定位放射手术,治疗一个或少数几个脑转移瘤,极为有效。多数病人对放射手术都能充分耐受,但也有个别病人并发惊厥或急性肿胀,而使神经功能失常加重。约 20% ~ 30% 病人发生放射性坏死,临床和 MRI 上与肿瘤复发可能无从区分。立体定位放射手术的优点是正常脑组织大多不致暴露在放疗下。

脑转移瘤的化学治疗,只限于少数对化疗敏感的原发瘤如绒膜癌(choriocarcinoma),小细胞肺癌,其次是乳腺癌等产生的转移。由于化疗很少能收到明显疗效,因此一般是作为最后一策。新口服药替莫唑胺对肺癌的脑转移,已证明有一定功效,病人的耐受性亦极佳。

软脑膜转移

脑是颅内转移瘤的最常见部位,但系统性癌症也能转移到硬膜和软脑膜。硬膜转移瘤最常见来源是乳腺和前列腺癌,常来自披覆颅盖的转移。软脑膜转移常以多灶性神经症候出现,如转移到脑神经引起的复视或延髓性麻痹,颈、腰根引起的肢体疼痛和无力,以及颅内间隙转移所致头痛、恶心、呕吐和 ICP 增高等。诊断须由 CSF 检出瘤细胞,或神经影像学检查明确显示肿瘤在蛛网膜下腔(图 457-5)。治疗常为症状部位放疗,鞘内化疗(常由脑室插管进行)(Ommaya 贮器),或为系统化疗(剂量须用到能透入 CSF)。



图 457-4 黑色素瘤软脑膜转移病人的腰骶椎钆增强 MRI 扫描。马尾上可见多个增强的小结。脊髓圆锥和下部已被肿瘤包围。

表 457-6

脊髓肿瘤

硬膜外	脊髓内
转移瘤	室管膜瘤
来自脊柱的原发性骨瘤	(神经)胶质瘤
硬膜内脊髓外	成血管细胞瘤
脑(脊)膜瘤	脂肪瘤
神经纤维瘤	转移瘤
神经鞘瘤(Schwann 细胞瘤)	
脂肪瘤	
蛛网膜囊肿	
表皮样囊肿	
转移瘤	

脊髓肿瘤

脊髓肿瘤(spinal tumors)可按解剖部位分类,即硬膜外、髓外和髓内肿瘤(表 457-6)。硬膜外肿瘤(extradural tumors)一般来自脊髓的骨性成分,可因脊髓受压而引起神经症候。硬膜内脊髓外肿瘤来自硬膜或神经根(脑膜瘤或神经鞘瘤),能引起神经根症状或脊髓压迫症状。髓内脊髓瘤(intramedullary spinal cord tumors)来自脊髓实质,生物学特征与脑瘤相似。脊髓内肿瘤罕见。

硬膜外肿瘤

硬膜外肿瘤大多是来自脊髓骨组织的转移瘤,一般是椎体,有时是椎板或棘突。其次是脊髓的原发肿瘤,如脊索瘤(chordoma),成骨肉瘤(osteogenic sarcoma),浆细胞瘤(plasmacytoma),软骨肉瘤(chondrosarcoma)等。骨肿瘤膨胀性生长侵蚀椎管,如不治疗,将压迫脊髓或在椎间孔出口处压迫神经根。虽然这些损害大多来自骨转移,但硬膜外肿瘤也能来自椎旁转移,经椎间孔到达硬膜外腔;极少情况下,也有对硬膜外腔的直接转移发生。向硬膜外转移的原发癌,最常见的是前列腺癌、乳腺癌和肺癌,还有淋巴瘤。血液系统恶性肿瘤也能经椎间孔生长,引起椎旁病变。

无论肿块是原发性骨肿瘤还是来自远处的转移瘤,98%病人都以疼痛就诊,一般就在肿瘤所在部位。由于胸段比颈段和腰段多,因此肿瘤和疼痛可能在背中或背上部,而良性疼痛(第429章)发生在这里的较少。约50%病人有运动障碍和感觉症状,但括约肌症状只见于约25%病例。背痛常比其他神经症候出现早数周,有时甚至数月。

癌症病人剧烈背痛应作 MRI,但无需静脉注射对比剂。脊柱平片、骨扫描甚至 CT 扫描都可能见到骨病变,但硬膜外肿瘤只有 MRI 才能见到。不仅如此,椎旁和硬膜直接转移,也只能由 MRI 检出。不能作 MRI 的病人,应作 CT 脊髓造影。

硬膜外肿瘤的鉴别诊断须包括硬膜外脓肿(第450章),急性(亚急性)硬膜外血肿(第429章),椎间盘脱出(第429章),脊椎关节强硬(退行性变)(spondylosis;第429章),硬膜外脂瘤病等,髓外造血(extramedullary hematopoiesis)亦偶见。个别病例须做经皮穿刺活检或解压性椎板切除术(decompressive laminectomy),以利确诊。

治疗

硬膜外转移须立即治疗,否则病人可能发生急性和不可预测性神经功能破坏而致截瘫(paraplegia)。患者应予大剂量皮质激素。一般是地塞米松 100 mg,可使疼痛迅速缓解,并能促使神经功能恢复。手术和放射手术都能解除疼痛,恢复神经功能。抗放疗肿瘤(如肾)病人过去照射处硬膜外肿瘤复发,或硬膜外肿瘤虽是初发,但须取样作组织学诊断,都须手术。保存神经功能比恢复障碍容易得多,因此 MRI 发现的临床静止状态硬膜外肿瘤,应在发生神经功能缺陷前,给予治疗。原发于脊髓的肿瘤如成骨肉瘤(第208章),应作终极性手术治疗,术后是否尚须继以放疗,视肿瘤组织学情况而定。硬膜外转移病人如在发生严重神经缺陷前治疗,神经功能转归虽佳,但总的存活时间则常因广泛性转移性病变的存在而缩短。

硬膜内脊髓外肿瘤

硬膜内脊髓外肿瘤(intradural extramedullary tumors)多为良性。脑膜瘤是主要发生在中年妇女的良性瘤,多在胸段。常见症状是背痛,但也有约25%病例无疼痛症状,而是以缓慢的进行性神经功能失常出现,一般为步态障碍,缓渐加重常已历数年。脊髓 MRI 加钆能清晰见到损害。手术切除即可根治,一般不难完全切除。

神经鞘瘤(schwannoma)和神经纤维瘤(neurofibroma)一般起于背根,最先出现的症状常为神经根痛,比脊髓受压症状出现早数月甚至数年。有些病人

患有Ⅰ型神经纤维瘤病(第459章),但多数都无。诊断很易由脊髓钆增强MRI作出。治疗为手术,完全切除即可治愈。

软膜转移瘤即可以硬膜内脊髓外损害出现。单个瘤性大结节能引起所在脊髓水平的局灶性症状与体征,但多数病人是涉及神经轴的多个水平,引起多灶性神经症候。半数以上病人除感觉和运动缺失外,还有颈和腰骶部的神经根痛。诊断须作钆增强MRI扫描,可见多灶性结节,有时是披覆脊髓或神经根的细胞层(图457-5)。如影像检查阴性,CSF中如发现瘤细胞,仍可诊断。治疗比较复杂,有症状部位常须放疗,鞘内化疗最好以脑室插管法(Ommaya 贮器)给药,有时是作系统化疗。放疗能使神经症状特别是疼痛缓解,但此病常持续进展不已,虽经积极治疗,仍可于3~6月后死亡。由于病变的泛发性,不能手术治疗。

脊髓内肿瘤

脊髓内肿瘤(intramedullary spinal cord tumors)与脑实质发生的肿瘤相似。最常见的脊髓瘤是室管膜瘤和星形细胞瘤;另如成血管细胞瘤(特别是与 von Hippel-Lindau 病有关的;第459章),脂肪瘤等,脊髓内转移瘤也偶见。一切脊髓内肿瘤的临床表现都相似,疼痛是常见起始症状。以后发生的脊髓功能失常,反映损害所在位置。还有些脊髓内肿瘤伴有脊髓空洞症(第459章),也能引起症状。根据脊髓内损害的典型病征,如分离性感觉缺失,骶部幸免,早期括约肌问题等,尚不足以与脊髓外损害鉴别。诊断须作钆增强MRI。

治疗

治疗以手术为先,既能确诊,又能切除损害。脊髓肿瘤是可能全切的,特别是室管膜瘤和成血管细胞瘤。但脊髓肿瘤罕见,只有熟悉此型切除技术的神经外科医师,才能委以此任。高度胶质瘤和残余室管膜瘤,术后须作放疗。脊髓低度星形细胞瘤如有神经障碍症状,可作放疗,但症状出现前治疗,不能防止神经障碍的发生,也未必能使它的发生推迟。脊髓内转移瘤无需手术,因为诊断常已一目了然;放疗意义也不大,因为这类病人一般都已有其他CNS转移发生。

颅内压增高和减低

脑脊液(CSF)部分是由脑室系统的脉络丛产生的。新形成的CSF由Luschka孔(第4脑室外侧孔)和Magendi孔(第4脑室正中孔)流经全脑脊髓外,再由隆凸上蛛网膜粒(arachnoid granulations)回收进人循环。CSF生成和回收保持平衡,使正常健康成人的CSF量保持在约150 mL。每小时约产生CSF 20 mL,也就是说整个CSF每天要更换3~4次。CSF循环把营养物带到神经系统,把废物清除出去,这是人体唯一没有淋巴系统配置的器官。CSF还有一项重要机械功能:缓冲吸收脑脊髓所受震动,作为它们与周围颅骨和脊柱的骨性结构间的衬垫。

腰椎穿刺不但能由CSF取样检查疾病,还能测定颅内压(ICP)。正常CSF压力是70~195 mmH_2O,ICP就保持在这个有限范围内,任何明显波动无论是增高还是减低,都能造成神经功能明显失常。

颅内压增高

颅内压增高可使神经组织受压而引起症状,还能造成缺血,有时则因动脉和静脉受压而发生出血。脑血管的自动调节机制,对ICP也有部分维护作用。ICP减低是由于CSF量减少,发生症状则是由于浮在CSF中的脑组织浮力缺失。硬膜和皮质静脉都是颅穹隆内对疼痛敏感的组织,受到牵拉时就能引起头痛;代偿性血管舒张也能引起头痛。

与ICP增高有关的症候是头痛,恶心,呕吐,嗜睡等;其他症状都较少见(表457-7)。引起脑疝综合征的局灶性肿块性损害,能引起偏侧性病征如轻偏瘫;而相比之下,弥漫性ICP增高如交通性脑积水(communicating hydrocephalus)就很少如此。3种主要脑疝综合征是:(1)镰下额内侧回脑疝;(2)经幕钩疝,间脑和脑干被推向下向外;(3)经枕骨大孔的小脑扁桃体疝。ICP普遍增高,可能由于CSF受阻,原因是脑

表457-7

颅内压增高的症候

常见症候	次常见症候
头痛	听觉失真或丧失
耳鸣	眩晕
呕吐(不一定先有恶心)	面肌无力
一过性黑矇,视觉缺失,畏光	肩或臂痛
视乳头水肿	颈痛或强直
复视	共济失调
嗜睡和睡眠增多	肢体感觉异常
精神运动性阻抑	嗅觉缺失
眼动时疼痛	三叉神经痛

表 457-8

脑积水原因

急性脑积水	慢性脑积水
小脑出血或梗死	水管狭窄
第3脑室胶样囊肿	基底动脉扩张或延长(罕见)
渗出性脑膜炎	肉芽肿性脑膜炎
头部外伤	头部外伤
颅内肿瘤或血肿	后脑畸形
自发性网膜下腔出血	软脑膜转移瘤
病毒性脑炎	脑脊髓肿瘤
	自发性蛛网膜下腔出血

室系统封闭(CSF受阻或非交通性脑积水)或为CSF回收障碍(非阻塞或交通性脑积水)。

任何原因所致ICP增高,都能造成压力或高幅波(ICP间发性增高),引起头痛、眩晕或意识水平减低等暂时性症状。高幅波正常就有,但只在ICP基础压力增高时才会产生症状。体位改变也能引起高幅波。

脑积水

脑积水(hydroencephalus)是脑室CSF聚集所致增大。脑积水可能是急性的,如CSF出路突遭封闭时;也可能是慢性的,历经多月或多年缓渐发生(表457-8)。慢性脑积水病人,有时CSF压力是正常的,但急性脑积水时,CSF压力都是增高的。

急性脑积水常表现为剧烈头痛,嗜睡,恶心呕吐,视乳头水肿,外展神经麻痹所致复视,以及病因损害的有关病征。患者常有广泛性反射亢进和两侧Babinski征。慢性交通性脑积水病人,CSF压力常正常,即所谓压力正常的脑积水,可以进行性痴呆出现,表现为记忆缺失和精神运动性阻抑,步态失稳,紧迫性尿失禁(urgency incontinence;第433章)等。有些病人可因动作徐缓和精神运动性阻抑而有帕金森样症候(第443章),但无静止性震颤。

脑室增大很易由MRI和CT发现。但老人须注意大脑萎缩所致脑室容积相应增大的正常老年性改变(代偿性脑积水,hydrocephalus ex vacuo)。T2加权或FLAIR影像上脑室旁高强度信号,有助于压力正常性脑积水与代偿性脑积水的鉴别。MRI是检查脑积水病因的最佳技术。

治疗

如ICP达到或超过收缩期血压,就会使脑灌注压减低,发生缺血。ICP显著增高是神经科急症,须立即处理(表457-9),减低颅内容物体积,以防发生永久性脑损害。通气过度(hyperventilation)使$PaCO_2$减至25~30 mmHg,可使血管立即收缩,而使脑血容量减低。静脉注射甘露醇(mannitol),迅速出现利尿,可使血管内血浆容积减少,有助于脑细胞和间隙中的水分回收。糖皮质激素如地塞米松50~100 mg静注,须经数小时才能使水肿减轻。脑肿瘤和脑脓肿的血管源性水肿,皮质激素奏效迅速,但急性缺血性脑卒中或血肿伴随的胞毒性水肿,皮质激素很少有效。

但最终仍须针对病因相应治疗。如果这样的治疗不是立即可行的,脑室引流对脑积水也能立即收效。如需暂时引流,可作外脑室引流,直至梗阻缓解。慢性脑积水的确切疗法是作脑室腹腔分流,但对“特发性”正常压力型疗效不可靠。分流并发症有硬膜下血肿和感染。放射性核素显影,脑池造影CSF动态检查,急性CSF抽除反应等,都不能准确预测病人能否从分流处置中获益。

特发性颅内压增高

特发性颅内压增高(idiopathic intracranial hyper-

表 457-9

急性失代偿病人颅内压增高的紧急治疗

疗法	内容	作用出现	其他
通气过度	$PaCO_2$减至25~30 mmHg	数秒(数分)	一般都须插管做机械通气
渗透疗法	甘露醇0.5~2 g/kg IV,必要时重复	数分钟(数小时)	尿量增加 须插Foley管 密切注意电解质平衡
皮质激素	地塞米松50~100 mg IV,以后每日50~100 mg/kg分注	数小时(数日)	对脑肿瘤、脑脓肿等血管源性水肿最有效,其次为胞毒性水肿(卒中)

表 457-10

与良性颅内压增高有关的系统性和医源性情况

常用处方药	**血液病**
萘啶酸	冷球蛋白血症
呋喃妥因	缺铁性贫血
苯妥英钠	**其他原因**
磺胺药	硬膜静脉窦阻塞或血栓形成
四环素	头部外伤
维生素 A	颈内静脉结扎
视黄酸(顺式或反式)	系统性红斑狼疮
内分泌和代谢病	中耳病
Addison 病	
Cushing 综合征	
甲状旁腺功能减退	
月经初潮,妊娠,口服避孕剂	
肥胖(常伴有月经失调)	
皮质激素治疗或撤停	

tension)亦称良性颅内压增高或假脑瘤,即其他方面都正常,无结构性 CSF 异常迹象的人发生的颅内压力增高。患者很多都是肥胖的青年妇女,但男子,体瘦者,老人,儿童等,也能发生。特发性颅内压增高可能与一些系统性疾病或用药有关(表 457-10),但 ICP 增高的直接病因一般不详。慢性 ICP 增高能引起"空泡蝶鞍综合征"(empty sella syndrome)(第 237 章),即鞍膈闭锁不全所致蝶鞍增大,CT 和 MRI 上鞍内有 CSF,故垂体受压,但仍有功能。

患者常诉头痛,可能伴有视力改变如视力缺失,恶心呕吐,复视,耳鸣,眩晕等。检查可见两侧视乳头水肿,而病人其他方面都是正常的。最可怕的并发症是失明,幸不常有。视野检查常能发现盲点增大,这是乳头水肿所致,但别无其他视觉障碍。作为假局灶性病征的外展神经麻痹则可致复视。

确诊须由 MRI 排除可使 ICP 增加的任何结构性病因。还须作磁共振脑室造影(MRV),以排除硬膜静脉窦血栓形成和狭窄。影像检查后,即须腰椎穿刺,由开放性压力增高确定诊断,一般都在 300 mmH_2O 以上。但 CSF 所含成分仍为正常,特别是蛋白浓度常在正常范围的低值(<20 mg/dL)。

慢性顽固性ICP增高是否需要治疗,要看病人症状和视野的反复检查。如有头痛或眼/视野检查发现新的或进行性视力缺失,应从以下 5 类治疗中,选择 1 种以上疗法:(1)减肥(如减轻 20 磅),治疗内分泌或血液病变;(2)反复腰穿;(3)急性药物治疗,如皮质激素,袢类利尿剂,乙酰唑胺(acetazolamide),但皮质激素可使体重增加,抽减时可使症候加重;(4)脑室腹腔或腰腹分流;(5)视神经鞘开窗术(fenestiation),尤宜于 ICP 持续增高和视力减退病人。治疗转归不一:可能自行缓解,但临床改善不一定都有 ICP 减低;虽经治疗,CSF 压力仍可持续增高。再者,特发性颅内高压病人虽然 ICP 长期增高,但从无脑积水发生,可见 CSF 压力与脑室增大并无联系。

表 457-11

颅内压减低原因

腰椎穿刺后
CNS 手术或外伤后 CSF 渗漏
CSF 瘘
开胸术后漏入胸腔
自发性/特发性硬膜撕裂

CNS = 中枢神经系统;CSF = 脑脊液。

颅内压减低

CSF 压力降低(表 457-11)引起的临床症状一般很轻,但也偶有严重而致残的。站立时 30 秒内出现的体位性头痛,平卧即可完全消失(第 428 章)。头痛一般位于两额或枕部,常为泛发性剧烈跳痛。头痛还可伴有恶心,头晕,畏光,颈项强直等,外展神经麻痹亦偶见。所有症状都可在患者卧下后消失。

颅内压减低最常发生在腰椎穿刺后,或为特发性硬脊膜撕裂所致。有证据提示新的"无创"针头,小孔针头,腰穿时减少进针次数等,能使脊麻后头痛发生减少。所幸多数病人都能自愈,只需简单应用镇痛剂。有些病人发生持续性颅内压减低症状,则非简单处理所能解除。症状持续或致残的病人,可作硬膜外血液封补,即向硬膜外腔注入病人自身血液约 10 mL,封闭疑有的硬膜渗漏处。有时须由 CSF 核素检查,确定渗漏位置,再作硬膜的手术修复。

A 级论证文献

❶Forsyth PA, Weaver S, Fulton D, et al. Prophylactic anticonvulsants in patients with brain tumour. Can J Neurol Sci, 2003, 30: 106 – 112.

脑肿瘤病人抗惊厥剂的预防性应用。

❷Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, et al. Practice parameter: Anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, 2000, 54: 1886 – 1893.
新诊断脑瘤病人预防性应用抗惊厥剂的实用参数(美国神经学会质量规范委员会的报告)。

❸Agnelli G, Piovella F, Buoneristiani P, et al. Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stocking alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery. N Engl J Med, 1998, 339: 80 – 85.
择期性神经外科手术后,依诺肝素(低分子量肝素)加压缩袜与单用压缩袜预防静脉血栓栓塞症的比较。

❹Shapiro WR, Green SB, Burger PC, et al. Randomized trial of three chemotherapy regimens and two radiotherapy regimens in postoperative treatment of malignant glioma. Brain Tumor Cooperative Group Trial 8001. J Neurosurg, 1989, 71: 1 – 9.
3 种化疗方案和 2 种放疗方案用于恶性胶质瘤术后治疗的随机试验报告(脑瘤协作研究组试验)。

❺Karim AB, Afra D, Cornu P, et al. Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low grade glioma in the adult. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 52: 316 – 324.
成人脑低度胶质瘤放射治疗的随机试验。

❻Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: A randomized trial. JAMA, 1998, 280: 1485 – 1529.
术后放疗治疗单个脑转移瘤的随机试验。

❼Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. N Engl J Med, 1990, 322: 494 – 500.
手术治疗脑内单个转移瘤的随机试验。

推荐阅读

Behin A, Hoang-Xuan K, Carpentier AF, et al. Primary brain tumors in adults. Lancet, 2003, 361: 323 – 331.
成人原发性脑瘤综述,包括遗传学,诊断,治疗等内容。

Buckner JC, Gesme D, Jr O'Fallon JR, et al. Phase Ⅱ trial of procarbazine, lomustine, and vincristine as initial therapy for patients with low-grade oligodendrogliama or oligostrocytoma: Efficacy and associations with chromosomal abnormalities. J Clin Oncol, 2003, 21: 251 – 255.
丙卡巴肼、洛莫司汀和长春新碱治疗低度少突胶质瘤和少星形细胞瘤的疗效及其与染色体异常的联系。本文的二期试验证明少突胶质瘤和混合性胶质瘤对化疗的敏感性。

DeAngelis LM, Gutin PH, Leibel SA, Posner JB. Intracranial Tumors: Diagnosis and Treatment. London: Martin Dunitz, 2002.
颅内肿瘤的诊断和治疗专著。

Flickinger JC, Kondziolka D, Maitz AH, et al. Gamma knif radiosurgery of imaging diagnosed intracranial meningioma. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 58: 801 – 806.
影像检查诊断的颅内脑膜瘤,立体定位放射手术(伽马刀)治疗有效。

Mokri B. Spontaneous intrahypotension. Curr Neurol Neurosci Rep, 2001, 1: 109 – 117.
有关颅内压减低的临床特征及其治疗的优秀综述。

Taylor RE, Bailey CC, Robinson K, et al. Results of a randomized study of preradiation chemotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic medulloblastoma: The International Society of Paediatric Oncology/United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 Study. J Clin Oncol, 2003, 21: 1581 – 1591.
本文作者强调:一切新诊断的成神经管细胞瘤除脑脊髓放疗外,都应加用化疗。

(王贤才 译;宁敏磊,黄丽丽 校)

第 458 章
营养和酒精性神经病变

John C. M. Brust

神经系统疾病与某些营养素有关。在发展中国家,这样的缺乏常为饥饿和膳食限制所致。发达国家则主要由于酒精中毒,其次为吸收不良综合征、慢性病恶液质、食物风尚、精神病、婴儿营养不良等,偶为遗传性病因。神经系统性质最明确的营养性病变与特定维生素缺乏有关,它们是正常代谢需要而不能在体内合成的有机化合物(第 231 章)。维生素有水溶性和脂溶性,脂溶性维生素缺乏是吸收不良性病变(如胆酸缺失、胰腺功能减退、口炎性腹泻)的表现。除钴胺素外,水溶性维生素缺乏一般都是由于摄入不足。但这样的营养不良很少发生选择性维生素缺乏,故其神经症状和体征是多种缺乏引起的。

有些脂溶性维生素摄入过多亦可中毒。显症性维生素过多症(symptomatic hypervitaminosis)很少见于水溶性维生素,因为它们排出快得多;但也有例外,即巨量维生素 B_6。

水溶性维生素

硫胺(维生素 B_1)

硫胺(thiamine)在体内转化为硫胺焦磷酸,是葡萄糖代谢中很多环节的辅酶。成人每日所需硫胺虽很少 >2 mg,但因体内储备有限,因此摄入不足只需数周或数月,即可发生缺乏症状。在发展中国家,硫胺缺乏最常引起的是脚气病(beri-beri),出现高排出量性心力衰竭和感觉运动性多神经病。而在北美和欧洲,硫胺缺乏主要见于嗜酒者,引起 Wernicke-Korsakoff 综合征。

烟酸

烟酸(niacin, nicotinic acid)在体内转化为烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)及烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADP),为组织呼吸的辅酶。烟酸或其前体色氨酸(tryptophan)缺乏,可致糙皮病(pellagra),包括典型皮肤、胃肠和神经三联征。光照区皮肤出现红斑性后为色素沉着性皮疹。舌炎和肠炎可甚严重,并有恶心、呕吐及水泻或血性腹泻。神经症候包括精神活动失常(激惹、失眠和疲劳发展至抑郁、记忆障碍、痴呆、精神病、谵妄或昏迷)、感觉运动性多神经病、脊髓病、癫痫发作、小脑性共济失调、帕金森病、视网膜炎、视神经萎缩等。病理特征为中枢神经系统(CNS)广泛性神经元染色体溶解(chromatolysis)。发达国家的糙皮病最常见于酗酒者,患者还常伴有其他营养缺乏。治疗为烟酸或烟酰胺加其他维生素。收效常甚迅速,但精神改变可能是永久性的。

烟酸可用于高血脂的治疗,大剂量烟酸可致潮红、呕吐、腹泻、肝功能失常、乳酸中毒、谵妄及视网膜黄斑病(retinal maculopathy)。

吡哆辛(维生素 B_6)

维生素 B_6 包括吡哆辛(pyridoxine)、吡哆醇(pyridoxol)和吡哆胺(pyridoxamine),在体内皆转化为磷酸吡哆醛(pyridoxal phosphate),它是几种酶的辅酶。吡哆辛缺乏可致惊厥发作和感觉运动性神经病,并可能引起糙皮病的神经症候。吡哆辛依赖性比膳食中吡哆辛缺乏更为常见。异烟肼抑制一种可使吡哆辛转化为其活化型的酶,肼屈嗪(hydralazine)可使吡哆辛转化为灭活腙(inactive hydrazone);因此应用二者中任何一种,如不另行补充吡哆辛即可能发生末梢神经病甚至 CNS 症状。

服用巨量吡哆辛如 2 ~ 6 g/d 持续 2 ~ 40 个月,能发生严重感觉神经病,实际上日量 >100 mg 从无必要,亦属不智,因为中毒下限尚未阐明。停服吡哆

辛后可获改善,但常须经历数月至数年时间。

钴胺素(维生素 B_{12})

钴胺素(cobalamine)缺乏损害整个神经轴,伴有多神经病、脊髓病("联合系统病"〈combined systems disease〉,"亚急性联合变性"〈subacute combined degeneration〉)、脑病(有时尚有视神经病)等症(第 175 章)。已确诊钴胺素缺乏者中,约 1/3 有神经症候。有些病人先有疲惫、舌炎、纳差、呕吐、体重减轻、全身软弱或严重贫血所致晕厥。但多数病人最先出现的神经症状都是感觉方面的,如手足感觉异常和麻木,本体感丧失所致步态不稳等。感觉缺失是由于末梢神经病或脊髓病,或二者兼有。随着病情的发展,将出现下肢软弱,用手笨拙。腱反射亢进和伸跖反应反映皮质脊髓束受累;但腱反射减弱者亦有之,为末梢神经病所致。精神症状很少是在别无其他神经改变时出现的,主要如记忆缺失、人格改变、痴呆、类偏狂性精神病(paranoid psychosis)及幻觉("巨幼细胞性疯病",megaloblastic madness)。较少见症状有阳痿、尿失禁、视力减低、嗅觉缺失等。

病理改变为中枢神经系统髓鞘肿胀和空泡形成,初见于脊髓背柱,以后累及皮脊束;数月至数年后,终为弥漫性。额叶白质可见斑片性髓鞘脱失。神经传导试验显示为感觉运动性多神经病,兼有髓鞘脱失和轴突特征。

约 15% 老人有钴胺素缺乏,他们常因其他原因有认知和步态改变,故诊断很易疏漏。

钴胺素缺乏和神经症状的病人中,1/4 以上血细胞比容(hematocrit)、红细胞平均体积是正常的,这些人的神经病变常比有贫血或巨细胞征者为重。有些临床钴胺素明显缺乏的病人,血清钴胺素水平仍在正常低水平。这些病人的诊断,须由血清甲基丙二酸(methylmalonic acid)和同型半胱氨酸(homocysteine)水平增高来确定(第 175 章)。反之,血清钴胺素水平假性减低时(这种情形并非罕见),则可由以上代谢物血清水平正常来排除有临床意义的钴胺素缺乏。

钴胺素缺乏的治疗是口服大量维生素 B_{12},吸收不良病人应肌肉注射(第 175 章)。多数病人的神经症候都能完全恢复或改善,但可能要到 3 个月后才会出现,延续数月甚至数年。

一氧化亚氮(nitrous oxide)可使钴胺素氧化,而使钴胺素依赖性蛋氨酸合酶(methionine synthase)灭活。长期娱乐性应用一氧化亚氮,可在血清钴胺素水平正常的情况下,引起亚急性联合变性的症状与体征(或使血清钴胺素水平减低者发生此症候)。

获得性免疫缺陷综合征(AIDS)病人,血清钴胺素水平减低,这种改变似能提示病情发展较快,神经系统改变较多。AIDS 病人尸检时,常发现病理上与联合系统病无异的空泡性脊髓病,包括血清钴胺素水平正常的 AIDS 病人(第 414 章)。原因可能是 HIV 或细胞因子诱导的钴胺素依赖性甲基转移途径的紊乱。

叶酸

叶酸(folic acid)把一甲基转移给钴胺素,从而参与 DNA 的合成;在无贫血存在时,有些(不是所有)钴胺素缺乏病例,可因补充叶酸而发生神经障碍症候。叶酸缺乏引起巨幼红细胞性贫血,但并无迹象提示它能引起中枢或末梢神经系统病。

妊娠期间补充叶酸,能防止神经管缺陷的发生,如脊柱裂(spina bifida)及无脑畸形(anencephaly)等。美国在面粉中添加叶酸,每天由此约能摄入叶酸 0.2 mg。近来主张可能怀孕的妇女,每天再补充叶酸 0.4 mg。有些研究提示每天摄入量达 5 mg 以前,受益程度都是增加的。但是这样的剂量须对血清钴胺素水平进行监测。

其他水溶性维生素

由于患者几乎都有其他维生素缺乏,因此核黄素、泛酸及生物素缺乏对神经及其他疾病的作用甚难评估。珍稀案例和动物实验提示可能与多神经病及肌痛有关。

脂溶性维生素

维生素 A(视黄醇)

视黄醇(retinol)是保持上皮细胞和视网膜完好所必需的。营养不良、吸收不良、肝病、黏液性水肿、糖尿病及肾衰竭时伴随的此物缺乏,可因视网膜和角膜损害而致失明。维生素 A 过多(hypervitaminosis A)最常见于因治痤疮而超量服用维生素 A 的青少年,可使颅内压增高,如历时甚久,亦可致失明。

维生素D(钙化醇,胆钙化醇)

维生素D在皮肤合成,再在肝和肾中代谢为活化形式1,25-二羟胆钙化醇(1,25-dihydroxycholecalciferol;第257章)。此物缺乏与营养不良、日照不足、吸收不良、肝病、肾衰竭及服用苯妥英钠或巴比妥盐等有关;有几种遗传病亦以维生素D抵抗为特征。维生素D缺乏(hypovitaminosis D)对儿童可致佝偻病(rickets),成人则为骨软化(osteomalacia)。严重骨病能引起脊髓及神经根症状,血钙减低可致手足搐搦(tetany)和精神活动失常。肌病性软弱亦有报道。

因维生素D服用过多、恶性或肉芽肿性疾病、甲状旁腺功能亢进及其他内分泌病所致维生素D过多症时,血钙增高可能威胁生命,并有骨、肾和神经病变(第260章),临床表现如软弱、疲惫、记忆障碍、痴呆、抑郁、偏执狂、幻觉、谵妄和昏迷等。治疗为输注盐水,呋塞米(furosemide)利尿,有时尚需皮质激素。

维生素E(生育酚,生育三烯酚)

维生素E减少过氧化物(peroxide)的生成,缺乏见于吸收不良时,包括胆道闭锁(biliary atresia)和囊状纤维变性(cystic fibrosis)。作为遗传病的血中β脂蛋白缺失症(abetalipoproteinemia)(Bassen-Kornzweig综合征)时,有脂肪泻、棘红细胞增多(acanthocytosis)、血清胆固醇及甘油三酯水平减低、色素性视网膜炎、眼肌麻痹、末梢神经病及脊髓小脑变性所致共济失调、肌萎缩和背柱与锥体征等。另一遗传病:孤立性维生素D缺乏,临床类似Friedreich共济失调,系维生素E吸收的遗传性失常所致。

有一项研究提示:维生素E能使Alzheimer病的发展放慢。维生素E是否也像维生素C和锌一样,影响年龄性黄斑变性,也在研究中。

虽然维生素E的每日推荐许可量(RDA)是30 U,但现有补充剂含量大多为700~800 U。可能属于中毒的报道有吸烟男子的出血性卒中,以及色素性视网膜炎病人的病情发展加速 。

维生素K(植物甲萘醌,甲萘醌类)

维生素K缺乏的神经症状是出血引起的。外伤及新生儿出血病时,可致颅内出血。

与酒精有关的病变

酒精中毒和戒断已于本书第17章讨论。

WERNICKE-KORSAKOFF综合征

Wernicke综合征约经数日到数周酿成,特征有三,可以单独亦可联合发生:(1)眼动异常,开始是眼球震颤以及外直肌或水平性凝视麻痹,发展至眼肌完全麻痹(complete ophthalmoplegia),但瞳孔常不受累;(2)步态和体姿共济失调,常伴有下肢意向性震颤和辨距障碍(dysmetria)(上肢不致受累,一般亦无构音障碍〈dysarthria〉);(3)精神活动失常,最先出现的是注意力缺失(疏忽),思维徐缓(意志缺失,abulia),健忘。如不治疗,患者将出现嗜睡,终至昏迷和死亡。死于Wernicke综合征的病人,典型病理损害如神经元突起缺失,神经胶质增生,有时可见内皮增生和淤点等,见于丘脑和下丘脑内侧、中脑水管周围灰质和第4脑室底部等处。小脑神经元缺失,Purkinje细胞尤甚,以蚓部最为突出。

红细胞酮醇基转移酶(transketolase)水平减低,有利于硫胺缺乏的诊断;但如高度怀疑Wernicke综合征,治疗不可迟延。为减少永久性神经残遗症,应注射硫胺(50~100 mg)并加其他水溶性维生素。收效常极显著。眼动(eye movement)有时可在数小时内获得改善,除残留眼震(nystagmus)外,可在1~2周内恢复正常。共济失调的改善则常欠完全,半数以上病人仍将留下宽广而不稳定的步态。更严重的是精神症状的持续。嗜睡、漫不经心、神情冷漠等,治疗后常能消失,但名为Korsakoff综合征的遗忘症则常仍存在,患者顺行性和逆行性记忆俱失(有时伴有虚谈症〈confabulation〉),程度之重超出其他精神障碍。记忆障碍一旦发生,多数病人都将是持久性的。

酗酒者及其他硫胺储备甚低的病人,应用葡萄糖亦可诱发Wernicke综合征。故输注葡萄糖的病人(如胃肠道外营养及诊断和治疗原因不明性惊厥发作或昏迷的紧急情况下),应同时注射硫胺(及其他水溶性维生素)。

末梢神经病

约80% Wernicke-Korsakoff病患者有末梢神经病(第462章),很多酗酒者虽无其他神经症候,亦有

末梢神经病。最早发生的症状是感觉方面的，如足（后为手）的感觉异常或疼痛。踝部腱反射消失及远端震动觉和痛觉障碍，常先于本体感觉消失及软弱，但可发展为严重感觉运动性障碍，除迷走症状（嘶哑，咽下困难）及自主神经病征（如心动过速、体位性低血压）外，远端和近端皆可出现无力。神经病为轴突性，继发髓鞘脱失（demyelination），虽然病因很可能是营养性的，但硫胺及其他维生素像酒精的直接毒性一样，各有多大作用，仍未明确。

小脑变性

与此相似，很多酗酒者出现小脑蚓部变性，但无 Wernicke-Korsakoff 综合征的其他临床及组织学征象，这使人想到：虽然小脑变性的营养性病因比中毒的可能性更大，但它与硫胺缺乏本身的关系，可能不像 Wernicke-Korsakoff 综合征那样密切。

视神经萎缩

酗酒者的视神经病（以前称为“烟酒性弱视”〈tobacco-alcohol amblyopia〉）也是营养性的，但具体缺乏何物，仍未肯定。是否还有酒精的直接毒性作用，甚至涉及烟草中的氰化物影响，仍有争议。双侧失明常伴有中心盲点或中心盲点性暗点（centrocecal scotomas），可为亚急性演化过程，并有视乳头水肿。经多种维生素治疗后虽可改善，但仍常留下视觉障碍和视乳头颞侧发白。

酒精性痴呆

动物实验中乙醇对神经元为直接毒性，在人类，这样的毒性也能在无营养障碍的情况下引起痴呆（第 433 章）的证据，也在继续增多。值得注意的是，非酗酒者的硫胺缺乏和脚气病并不发生 Wernicke-Korsakoff 病，因此有可能是饮酒过多再加营养缺乏，才能引起病理改变，而单由其中一项尚不致此。

肌病

酒精性肌病（alcoholic myopathy）可以是慢性也可为急性，慢性为进行性近端无力，急性则可有横纹肌溶解（rhabdomyolysis）、肌肉高度无力、疼痛及肌红蛋白尿（myoglobinuria）（可致肾衰竭）。血清肌酸激酶增高，肌电图为肌病型改变。患者虽常为营养不良，但直接毒性作用也许比营养缺乏更为重要。其他因素也有，最重要的是血钾减低，可致肌坏死和肌红蛋白尿。症状有时是在一次饮酒作乐时发生或加剧的，戒酒后改善。

MARCHIAFAVA-BIGNAMI 病

Marchiafava-Bignami 病几乎只见于酗酒者，即胼胝体的典型髓鞘脱失性损害。早期症状一般皆为精神性，如抑郁、妄想、精神病或痴呆。运动性癫痫大发作常见，一侧轻瘫、失语、异常运动和共济失调等，可在数月中发展至昏迷和死亡。计算体层摄影（CT）和磁共振成像（MRI）常能发现损害，少数病例临床征象可获好转，CT 或 MRI 改变亦有改善。Marchiafava-Bignami 病因包括是否与营养缺乏有关，仍未明了。

酒精性肝病

美国 45 岁以上死于肝硬化的病人，几乎都是酒精引起的，嗜酒者如有意识改变（第 155 章～第 157 章），都要考虑到肝性脑病（hepatic encephalopathy）。酒精性肝硬化病人门腔分流（portocaval shunting）后，有时发生一种包括意识改变、肌阵挛和脊髓病的综合征。有些嗜酒者反复出现肝性脑病后，发生“慢性获得性肝脑变性”（acquired chronic hepatocerebral degeneration），而有痴呆、构音困难（dysarthria）、共济失调、震颤、舞蹈性手足徐动（choreoathetosis）、扑翼样震颤（asterixis）等症候。

低血糖

嗜酒者的低血糖症（hypoglycemia；第 243 章）是摄入不足所致，患者肝糖原储备缺乏，特别是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（NAD）（乙醇代谢酶〈乙醇脱氢酶〉的辅因子）匮乏致使葡萄糖异生（gluconeogenesis）枯竭。因此低血糖症状（惊厥发作或昏迷）常在酗酒作乐时发生，很易误作中毒或戒断反应。但由此却可能

造成永久性脑损害。

酒精性酮症酸中毒

酒精所致脂肪酸氧化障碍和狂欢之末的呕吐与脱水，可使β-羟丁酸和乳酸聚集，出现意识模糊（obtundation）和 Kussmaul 呼吸。血糖正常、减低或增高不一（第 242 章）。须注意排查有阴离子大缺口的其他病因性酸中毒，包括甲醇和乙二醇中毒等。

嗜酒与感染

嗜酒者因常处于免疫缺陷和意识状态改变的境地，发生 CNS 感染的可能性肯定是增加的，特别是细菌和结核性脑膜炎。

嗜酒者常有凝血功能障碍，包括血小板减少。急性脑或脊髓损伤及慢性硬膜下血肿（第 430 章，第 431 章）不可忽视，特别是中毒者中。

嗜酒者与外伤

像冠状动脉病时一样，小至中等剂量酒精能使发病（缺血性脑卒中）的风险减低，但剂量较大时，可使发病风险增加。任何剂量酒精都能使出血性脑卒中的风险增加，并与剂量相关。

胎儿酒精综合征

酒精有致畸作用（teratogenic），胎儿在宫内接触大量酒精，能引起典型的面部反应，生长缺陷，精神发育迟缓。影响可能很重并且是终生性的。接触较小量酒精，认知和行为改变则较隐晦，也无其他躯体病征。酗酒作乐尤为危险，但安全饮酒量如何划定，又未明确，损害似大多发生在妊娠早期（即妇女自己发现受孕前）。

中央脑桥髓鞘溶解

中央脑桥髓鞘溶解（central pontine myelinolysis）常为低钠血症矫治过激所致（第 112 章），此症不限于嗜酒者，但他们更易发生。主要临床症候是四肢轻瘫，脑桥基部的相关损害有时能在 MRI 上见到。预防胜于治疗，因为治疗只有支持疗法。多数幸存病例临床病征都能改善。

推荐阅读

Misra UK, Kalita J, Das A. Vitamin B_{12} deficiency neurological syndromes: A clinical. MRI and electrodiagnostic study. Electromyogr Clin Neurophysiol, 2003, 43: 57 – 64.

维生素 B_{12} 缺乏性神经综合征的临床、MRI 和电诊断研究，分析治疗前后的电诊断和影像检查所见。

Sano M, Ernesto C, Thomas RG, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. N Engl J Med, 1997, 336: 1216 – 1222.

对照试验证明：司立吉林或维生素 E（或二者合用）对 Alzheimer 病患者有利，但作者观察的都是中等程度的病例。

Wald NJ, Law MR, Morris JK, Wald DS. Quantifying the effect of folic acid. Lancet, 2001, 358: 2069 – 2073.

分析补充叶酸对神经管缺损的定量影响。

Willett WC, Stampfe MJ. What vitamins should I be taking, Doctor? N Engl J Med, 2001, 345: 1819 – 1824.

复习哪些人应补充维生素及其理由。

（王贤才，郭聚甫 译；曾汉英，陈章镛，黄丽丽 校）

第459章
先天性、发育性和神经皮肤性病变

A. James Barkovich
Ruben I. Kuzniecky

大脑皮质畸形

大脑皮质发育异常情况不一,都是由于正常参与皮质形成的细胞发育失常所致。已知病因为子宫内感染、子宫内缺血和染色体突变(即种系、嵌合、大缺失等)等项。如涉及脑区甚小,一般于生后10~20岁时发生癫痫,患者有轻微静态神经功能失常,智力仍正常。脑受累区较大时,除癫痫外,常有智力发育迟钝,神经系统功能失常也较重。诊断以磁共振成像(MRI)最佳。

气球样细胞性皮质发育不良

皮质局灶性发育不良(focal cortical dysplasia)是神经元和神经胶质增生失常引起的,而有皮质分层结构失常、神经元肥大(neuronomegaly)和发育异常的"气球样细胞"(balloon cells)等组织学特征。患者常有与损害所在解剖部位相当的顽固性局限性癫痫。癫痫发作可从任何年龄开始,但以20岁前发生居多。大片脑区受累时,可有神经系统功能障碍,如智力低下和轻偏瘫等。诊断可根据MRI发现脑回局灶性异常增厚或T2加权影像上皮质-白质交界处模糊和信号改变等而作出,但有些损害可能还会疏漏。治疗为药物控制癫痫发作,但完全缓解仍须手术切除(第434章)。

无脑回畸形和区带异位

无脑回畸形(lissencephaly)(脑平滑)是指一组神经元向大脑皮质迁移失常引起的病变,儿童时期作出诊断,患者多有严重发育迟缓、头小和顽固性癫痫,终致夭亡。患儿大多都有染色体17p13.3或Xq22突变,前者有些病人有Miller-Dicker综合征,而后者的大脑前部畸形更重,其母常有区带异位(band heteropia)即双皮质(double cortex)。MRI显示皮质光滑,成沟甚少。区带异位是无脑回畸形中较轻的一种,一般见于Xq22突变妇女。临床表现不一,最常见的是癫痫发作和轻至重度发育迟延。MRI检查可资诊断,显示在大致正常的皮质下,有一灰质区带,区带厚度与最终神经病变结局相关。处理为控制癫痫发作和遗传咨询。

室管膜下结节性异位

室管膜下结节性异位(subependymal nodular heterotopia)是以侧脑室壁多发性双侧性灰质结节为特征的病变,常为X连锁性(Xq28),男子受累远重于女。临床表现为癫痫发作,起始年龄不一,并有不同程度智力障碍(女子一般轻度,男子严重)。诊断须由MRI,可见典型灰质结节(图459-1)。治疗为抗癫药控制发作(第434章)及遗传咨询。

多小脑回-脑裂综合征

多小脑回(polymicrogyria)是皮质结构失常所致,可能由于宫内损伤,也可能是突变引起的。脑裂畸形(schizencephaly)估计是波及整个大脑皮质的更广泛损伤或突变。临床特征为发育迟延、锥体征、运动性语言障碍和癫痫。临床表现一般以脑裂时为重。体征和症状较重的,与病变累及较广或为双侧性损害有关。诊断须由MRI。治疗是控制癫痫发作(第434章)。

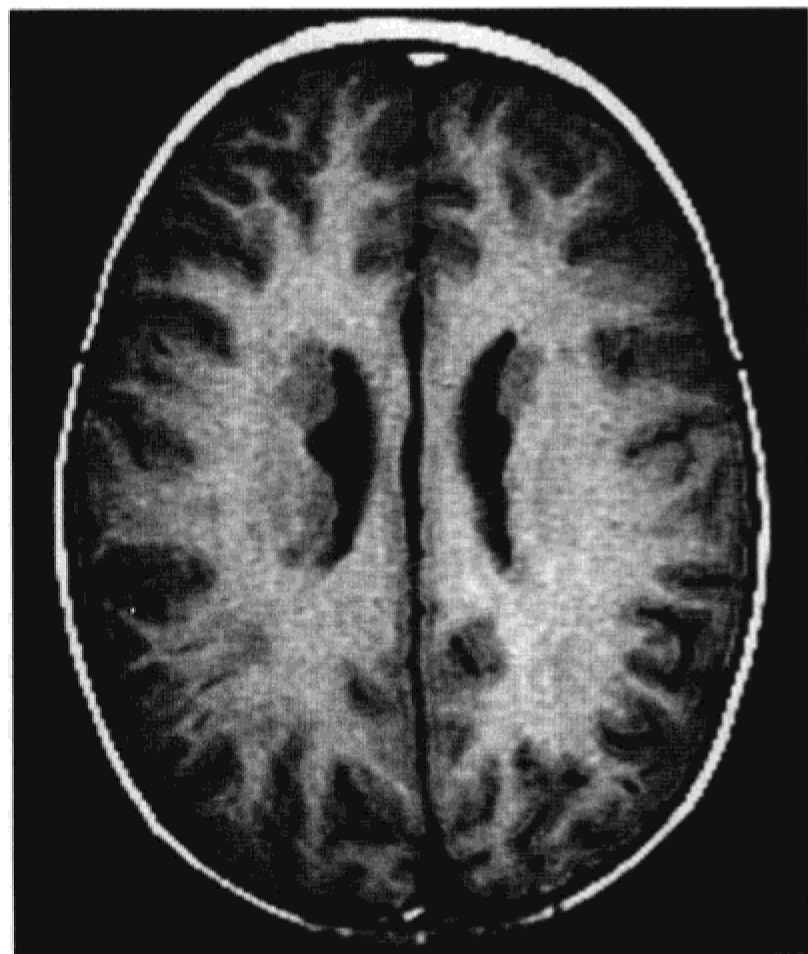


图 459-1 T1 加权 MRI 可见室管膜下异位,患者为一青年男子,有癫痫发作。

颅椎连接和脊髓畸形

椎体发育畸形如偏侧脊椎发育不全(hemivertebrae)、蝶形椎(butterfly vertebrae)、两个以上相邻椎骨未分开(Klippel-Feil 畸形)和过渡脊椎(transitional vertebrae)等,都是因颈或背部疼痛而作放射线检查时可能发现的。一般皆无症状,但如引起脊柱侧弯或使脊柱变性改变加速进行,则可有疼痛或神经症状。如畸形压迫神经组织,或影响脑脊液(CSF)流动,则可能引起神经病变症。

CHIARI 畸形

Chiari Ⅰ型畸形(Chiari Ⅰ malformations)是指小脑扁桃体异位至枕骨大孔下 5 mm 以上,常无症状而意外发现。如有症状,可表现为能因劳累或咳嗽而加重的头痛,下脑神经病,下跳性眼震(downbeat nystagmus)、共济失调、后柱病征以及躯干和肢体的分离性感觉丧失(dissociated anesthesia)。畸形虽是先天性,但症状常于年届 30 ~ 40 岁甚至更晚出现。颅颈接合处神经受压症状,与伴随的脊髓积水空洞症和延髓空洞症(见后文)常难区分。类似症状与病征亦可见于多发性硬化(第 448 章)和颅颈接合处其他病因性神经受压如骨性畸形、造成颅底内陷的代谢性骨病、肿瘤等。确诊须由磁共振成像(MRI),可见小脑扁桃体受压已经大孔进入颈椎蛛网膜下腔(图 459-2)。治疗为手术解除颅颈接合处骨性压迫。

Chiari Ⅱ型畸形亦称 Arnold-Chiari 畸形,特征是小脑和脑干下部经大孔向尾端延伸,几乎皆伴有开放性椎管闭合不全(open spinal dysraphism)(脊髓脊膜突出〈myelomeningocele〉)和脑积水(hydrocephalus)。脑功能失常可能由于本身畸形或为 C1 水平神经结构受压。其他脑畸形亦常见,特别是胼胝体畸形和灰质异位。治疗为手术修复脊髓脊膜突出,疏通脑积水,有时为解除颈部骨性压迫。预后决定于水平(骶部较好,胸部差)、脊髓脊膜突出程度以及伴随的脑畸形轻重。

脊髓栓系综合征

脊髓栓系(tethered spinal cord)时,由于终丝(filum terminale)异常,致使正常上行至 L1 水平的脊

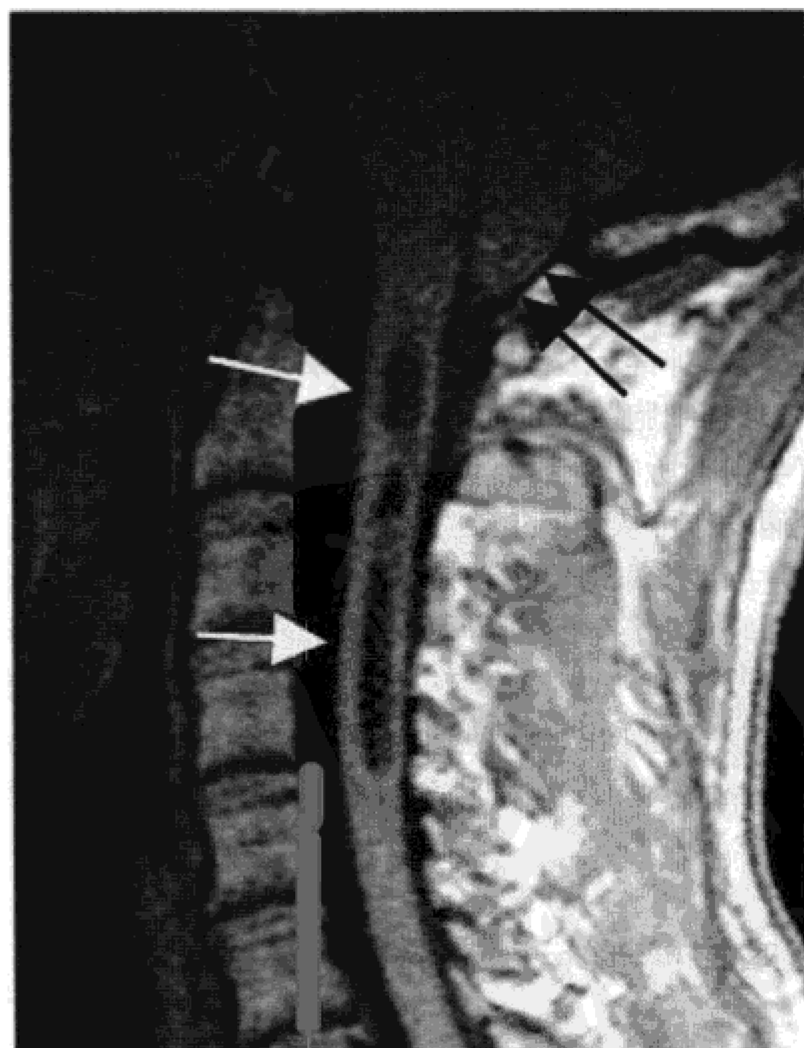


图 459-2 矢状面 MRI 显示小脑扁桃体突出(ChiariⅠ型畸形,黑箭头)和脊髓中央管扩张(脊髓积水空洞症,白箭头)。

髓圆锥缺失,或使脊髓最尾端部分发生缺血性或代谢性紊乱。常伴有脊髓畸形,如脊髓纵裂(diastematomyelia)、脊髓脂瘤、皮窦(dermal sinus)和终丝纤维脂瘤等。肛门直肠畸形(泌尿生殖系和胃肠道畸形)病人中,脊髓栓系症发生率增高。患者一般都有尿失禁合并下肢软弱及痉挛。男子尚有阳痿。任何年龄皆可发生症状,但以增长迅速的儿童和青春期发生为多。皮肤异常如局灶性多毛、血管瘤和痣等,可见于腰椎处。

鉴别诊断包括多发性硬化、脊髓圆锥区肿瘤和腰骶发育不全。确诊须由MRI,可见脊髓搏动减低,圆锥位低(低于L2椎体底部)或增厚(L5~S1水平直径>1 mm)以及含脂终丝。

治疗为手术释放栓系的脊髓。如手术取得完全松解,症状发展即可制止,有些病例症状还可减轻。

脊髓积水空洞症

脊髓积水空洞症(syringohydromyelia)是脊髓中央管、脊髓实质或脑干压力下积水而扩张,分别构成脊髓积水(hydromyelia)、脊髓空洞(syringomyelia)和延髓空洞(syringobulbia)等症。有时并无脊髓症状,而是另以其他原因做MRI时意外发现中央管轻度(2~3 mm)扩张的。如未发现病因,这类病人的远期预后估计甚佳。多数专家都认为空洞形成是由于CSF流动失常,使蛛网膜下腔不同部位压力发生改变,由此产生的静水压驱使CSF进入脊髓。造成CSF压力改变的原因如软骨发育不全(achondroplasia)或颅底陷入(basilar invagination)时的枕骨大孔骨性狭窄、Chiari Ⅰ和Ⅱ型畸形、脊髓内和脊髓外肿瘤以及外伤、出血或感染所致蛛网膜下腔瘢痕形成等。Chiari Ⅱ型畸形时的脑积水可致空洞形成,以后可因颅内压迅速改变(如咳嗽、劳累、打喷嚏时)而使囊肿向头端或尾端发展。

临床表现

脊髓积水空洞症状,以青春晚期和成年早期开始最为常见,此后进展不规律,可以长期稳定。多数病例的空洞是在颈髓。典型病例有不对称节段性软弱和手与上肢萎缩,上肢深腱反射消失,颈、臂和躯干上部分离性感觉缺失(痛觉和温度觉障碍而轻触及本体感觉仍存在)。下肢肌张力增加,反射亢进。有些病人诉述颈和上肢深部疼痛。但临床征象实系于脊髓横面和纵深受累程度,症状可以是一侧的,亦可只限于下肢。发展至延髓,可致眼震及下部脑神经病。空洞症状与伴随的颅颈接合处畸形所致症状,可能很难鉴别。外伤后发生的空洞,要经过一段潜伏期(可能长达20天以上)才会出现症状。软弱和感觉障碍水平可以向上和向下发展。

诊断

诊断须由MRI(图459-2),可以揭示空洞范围。伴随的颅颈接合处损害、网膜瘢痕形成及创伤(如有)亦可由MRI获悉。肌电图检查可见患肢活动性或慢性神经缺失。神经传导检查一般正常,因为损害系在背根神经节中部。CSF正常,除非为炎症或肿瘤性病因。

治疗

如有可能,治疗应针对空洞形成病因。Chiari Ⅱ型畸形时侧脑室充分引流可使空洞塌陷。脊髓肿瘤病人的脊髓积水空洞症应手术治疗。颅颈接合处狭窄所致CSF动力学改变的病人,可作骨性枕骨大孔减压术,有时配合硬脊膜移植以增大蛛网膜下腔容积。蛛网膜瘢痕形成一般是做椎管胸膜或椎管腹膜分流。良性髓外肿瘤和颅颈接合处损害治疗后,可以制止病情发展,而使症状获得长期缓解。但对蛛网膜下腔瘢痕形成病人,缓解常为暂时性。

神经皮肤综合征

神经皮肤综合征(neurocutaneous syndrome)是以发育不良和肿瘤性损害为特征的先天性病变,主要累及神经系统和皮肤。属于这类异常的综合征已达40种以上,其中最重要的是神经纤维瘤病、结节性硬化以及Sturge-Weber和von Hippel-Lindau综合征。

1型神经纤维瘤病

神经纤维瘤病(neurofibromatosis)中包括很多有神经皮肤损害的综合征,迄今至少已报道8种以上,但只有两种是在遗传学上明显有别的,即1型和2型

神经纤维瘤病(NF-1,NF-2)。NF-1 相当于 von Hippel-Lindau 描述的经典性病变,每 3000 名出生婴儿中约有 1 例。虽然是常染色体显性遗传病,但约 50% 病例临床上是散发的,突变率甚高。

病因和发生机制

神经纤维瘤病中,神经系统重要损害是神经纤维瘤、丛状神经纤维瘤、视觉神经通路胶质瘤以及脑和脊髓的星形细胞瘤。还可能发生错构瘤和脑膜瘤。

分子遗传学研究证明:NF-1 的突变大多发生在亲代种系。NF-1 基因位于染色体 17q,基因组 DNA 约含 350 kb,表达一种称为"神经纤维瘤蛋白"(neurofibromin)的蛋白。大多数组织似皆有此蛋白表达,起肿瘤抑制物作用;NF-1 基因中,还潜含一种主要髓磷脂蛋白。临床病例中约 75% 的病理突变都已明确,但特定基因型与表型之间,似无任何相关性。

临床表现

NF-1 的临床诊断条件是:(1)咖啡牛奶斑(café au lait macules)6 个以上,青春期前病人 >5 mm,青春期后病人 >15 mm;(2)任何类型神经纤维瘤(图 476-12)2 个以上,或丛状神经纤维瘤(plexiform neurofibroma)1 个以上;(3)视通路神经胶质瘤(optic glioma);(4)腋或腹股沟斑点性损害(freckling);(5)蝶骨发育不良;(6)Lisch 结节(即虹膜错构瘤);(7)NF-1 家族史。具备以上条件至少 2 项以上,即可诊断。其他征象如学习困难、癫痫、智力迟钝等。重要并发症有脊柱侧凸、胃肠神经纤维瘤、嗜铬细胞瘤(第 241 章)和血管发育不良包括肾动脉狭窄等。

诊断

根据临床条件作出诊断,有时须佐以神经影像检查,如小脑、基底神经节和脑干错构瘤(hamartomas)、视通路神经胶质瘤、血管发育不良和神经鞘肿瘤等。

治疗和预后

NF-1 病人大多无需治疗。皮下神经纤维瘤可能疼痛或有碍观瞻而需切除。脊髓和脑内肿瘤亦可手术。视通路神经胶质瘤可做放疗,但未必能影响结局。个别病人根据临床情况可能须作脑影像检查。遗传咨询甚为重要,NF-1 病人及家族均须提供这方面的服务。

2 型神经纤维瘤病

NF-2 即中枢神经纤瘤病,常为染色体显性综合征,外显率高。此病发生率远低于 NF-1,每 50 000 人中约有 1 例。

病理和发生机制

NF-2 的典型病理改变是双侧第Ⅷ脑神经 Schwann 细胞瘤(神经鞘瘤)(schwannoma)。但多发性脑膜瘤及其他神经鞘瘤亦为 NF-2 的常见损害。此外,还可能发生脊髓室管膜瘤(ependymomas)、脑膜血管瘤病(meningioangiomatosis)和脑小错构瘤(cerebral microhamartomas)。

临床表现

虽然 NF-2 病人 30% 以上皆有皮肤损害,但诊断须有以下条件:(1)MRI 发现双侧第Ⅷ脑神经的神经鞘瘤或(2)一级亲属 NF-2,并有:(a)一侧第Ⅷ脑神经神经鞘瘤,或(b)有以下病变中的 2 项:脑膜瘤,神经纤维瘤,其他神经鞘瘤,神经胶质瘤,或幼年性囊下晶状体混浊(juvenile subcapsular lenticular opacity)。

NF-2 病人起病平均年龄约 22 岁。12 岁以下儿童无 MRI 典型改变不能排除此症。皮肤损害如牛奶咖啡斑和神经纤维瘤约见于 70% 病例,约 40% 病例有白内障,常于儿童时期即已出现。

治疗

治疗与并发症有关。脊髓内肿瘤可能须予手术。神经鞘瘤和脑膜瘤如压迫邻近组织,可能亦须手术。家族成员都应以听力测试和对比增强 MRI 常规进行

筛检。对受累家族应提供遗传咨询。

结节性硬化

结节性硬化综合征(tuberous sclerosis complex)是错构瘤性损害的遗传病,不同时期累及多处脏器。本病可以家族性常染色体显性遗传方式出现,亦可为散发性,自发突变率甚高。每10 000~50 000人中约有1例。

病理和发生机制

结节性硬化综合征累及不同胚层组织。皮肤和脏器损害如皮脂腺瘤、心脏横纹肌瘤(cardiac rhabdomyomas)和肾血管肌脂瘤(renal angiomyolipmas)亦可见到。中枢神经系统(CNS)可能见到的损害如皮质错构瘤、脑室壁错构瘤和室管膜下巨细胞瘤(subependymal giant cell tumors),后者主要发生在Monro孔附近。

分子遗传学研究确定结节性硬化综合征(TSC)至少有二基因座:TSC-1的改变发生在染色体9q34,基因蛋白即错构瘤蛋白(hamartin),但其性质仍未明了。TSC-1无错义突变。TSC-2的改变位于染色体16p。此基因编码的结节蛋白(tuberin),为鸟苷三磷酸酶活化蛋白(guanosinetriphosphatase-activating protein)。但此蛋白的具体功能现亦未详。TSC-2已有各型突变报道,新突变也层出不穷。但一种基因突变与另一基因突变间,在临床表型上尚未发现有何不同。

临床表现

经典性临床诊断条件是智力低于正常、癫痫和皮肤损害,现已对此作了修正,主要条件为皮肤色素减少斑(白色叶状斑〈ash leaf spots〉,有时出生时即有)、鲨革样斑①、面部血管纤维瘤(彩页7图459-3)和甲下纤维瘤,以及影像检查的多发性室管膜下钙化小结、皮质结节、多发性视网膜错构瘤等征。约半数病例眼底镜下可见视网膜错构瘤。诊断一般由临床作出,而由影像检查发现钙化或非钙化性错构瘤证实。

治疗

治疗主要针对并发症,特别是癫痫。MRI上所见病变程度,可与神经系统病变程度相关。神经外科手术在某些情况下可能用于癫痫治疗,或为中线巨细胞瘤所致脑积水之类并发症的对症治疗。有些病例须作系列心、肾超声,因为这些器官的良性瘤也可能迅速增大。由于本病为常染色体显性,故受累家族的遗传咨询至关重要。

STURGE-WEBER综合征

Sturge-Weber综合征是非遗传性散发病,但也有少数家族性病例报道。实际发生率和患病率所知甚少,但有报道指称每10万名出生婴儿中,不到5例。

本病的特征性标志是软脑膜毛细血管血管瘤病。伴随的大脑皮质钙化,常分布于毛细血管周围,进行性加重。

临床表现

临床特征为面部血管痣(葡萄酒色痣,port-wine stain)(彩页7图459-4)、癫痫、认知缺陷,其次为半身轻瘫或偏瘫、偏盲、青光眼等。多数病人都有癫痫,癫痫程度与发育状态、半身轻瘫似有相关性。但有些Sturge-Weber综合征病人从未有过癫痫发作。还有无一般皮肤损害的顿挫型(forme fruste)病例报道。

诊断

通常是根据面部痣和影像检查证实颅内病变而作出诊断。有些病人可能须作MRI造影,特别是顿挫型和拟作手术治疗的病例。虽然多数病例的颅内损害皆与面痣同侧,但也有对侧和两侧损害的报道。

---

①shagreen patches,为不规则斑片性损害,皮肤增厚而稍阜起,表面粗糙如鲨鱼皮。

——译者

治疗

多数病人治疗都针对癫痫。有些病人手术切除病变相应的致痫区后得以收效。如以早期顽固性癫痫和婴儿偏瘫出现，半球切除术对癫痫发作和神经发育结局皆有改善。

von HIPPEL-LINDAU 病（中枢神经系统血管瘤病）

von Hipple-Lindau 病是染色体 3p25 ~ p26 处肿瘤抑制基因缺陷所致常染色体病变，特征为视网膜血管瘤（第 465 章），脑（常为小脑）和脊髓成血管细胞瘤，肾细胞癌（第 203 章），内淋巴囊肿瘤，嗜铬细胞瘤（第 241 章），附睾乳头状囊腺瘤，肝肾血管瘤以及肝、肾、胰和附睾囊肿等。男女发病概率相同。如有一个以上中枢神经系统成血管细胞瘤、一个成血管细胞瘤加一脏器征象或有一征象加已知家族史，即可诊断。

临床表现

一般于年届 30 ~ 40 岁时出现症状。小脑症状发生前，常先有视网膜炎症和渗出、出血及视网膜血管瘤导致视网膜脱离，但也不一定是按此顺序发生。眼病改变并无特异性，还可因视网膜脱离而使基础损害掩盖不显。头痛、眩晕和呕吐系小脑肿瘤所致。其他如轮替运动障碍（dysdiadochokinesia）、辨距障碍（dysmetria）和 Romberg 征等亦常见。但以脊髓及脏器损害症状初诊者不多。少数病人可因内淋巴囊肿而致耳聋。

治疗

治疗为对症性。视网膜脱离和肿瘤可做激光治疗。大脑瘤、内淋巴囊肿、肾细胞癌、嗜铬细胞瘤和附睾肿瘤皆可手术，CNS 小肿瘤可用伽马刀。为把握时机，应在肿瘤发生转移或尚能切除时，及时发现，为此应提高警惕，反复进行影像检查。

推荐阅读

Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, et al. Classification system for malformations of cortical development: Update 2001. Neurology, 2001, 57:2168 - 2178.

由胚胎学、形态学和遗传学提出的皮质发育异常分类系统。

Dabora SL, Jozwiak S, Franz DN, et al. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC 2, compared with TSC 1, disease in multiple organs. Am J Hum Genet, 2001, 68: 64 - 80.

224 例结节性硬化病例的队列分析，强调 TSC 1 和 TSC 2 的不同，在多器官病变方面，TSC 2 比 TSC 1 更重。

Lonser RR, Gienn GM, Walther M, et al. von Hippel-Lindau disease. Lancet, 2003, 361:2059 - 2067.

有关 Hippel-Lindau 病的综述。

（王贵才，郭景甫 译；曾汉英，刘骏，黄丽丽 校）

第460章
自主神经病及其处理

Clifford B. Saper

自主神经系统病变对内科意义至为重要,因为它们几乎可以人体任何脏器系统病变的表现出现,而且自主神经作用的中枢性调节,又与神经内分泌控制密切相关,二者在中枢神经系统疾病时都常被累及。本章将讨论末梢自主神经系统病变和自主神经控制的中枢整合障碍(表460-1)。有关神经内分泌方面疾病,另于本书第235章~第237章讨论。

末梢自主神经功能紊乱

末梢自主神经系统主要由**副交感神经部**(包括脑神经传出部分及脊髓腰、骶段)、**交感神经部**(包括脊髓胸段和上腰段自主神经传出部分)和**肠神经系统**(包括肠壁固有神经元)等三部分组成,根据对末梢自主神经系统不同神经递质和受体类型方面的认识,已推出范围广泛的药物,干预自主神经反应(表460-2)。

全自主神经功能失调

急性全自主神经功能失调

自主神经系统的广泛衰竭,可作为Guillain-Barré型类感染性炎症性多神经病(parainfectious inflammatory polyneuropathy)的内容而急性或亚急性发生。罕见情况下,可以自主神经病为主,严重时可能危及生命。血压和心率波动甚大,但一般皆可在数分钟内自行恢复。低血压期间,一般只需将病人置于Trendelenburg位,即可维持脑血流灌注。各型心律失常皆可发生,也许是由于心脏传导系统自主神经配置不够稳定。这些心律失常必须积极纠正,因其内在传导异常可能很快发生改变。神经节乙酰胆碱受体抗体的存在,可以诊断自身免疫性病因。

破伤风

严重破伤风(tetanus)病例(第321章),亦可发生类似的亚急性全自主神经功能失调(subacute pandysautonomia)。感染创口中破伤风梭菌(*Clostridium tetani*)产生的破伤风毒素,是由自主神经轴突和运动神经轴突回输到脊髓,在此经抑制性中间神经元末梢摄取并被其灭活。以麻痹和镇静病人的方法治疗破伤风运动症状,对自主神经的剧烈症候实无济于事。在重症监护室治疗的破伤风病人,约40%可因心律失常而致心搏停止。但以常规措施一般甚易复苏。

慢性自主神经病

末梢自主神经系统的轴突一般都很细,髓鞘甚少或无。有些易侵害小直径轴突的多神经病,能引起自主神经改变。**淀粉样神经病**(amyloid neuropathy;第290章)常以自主神经病变为主,表现为胃肠动力紊乱或直立性低血压。同样,**糖尿病性神经病**(第242章)虽常以感觉或运动性症状为主,亦可引起广泛性自主神经功能衰竭。**急性间发性卟啉病**(acute intermittent porphyria;第223章)和某些毒性药物如灭鼠优(Vacor)(一种毒鼠药),即可以自主神经症状为主。**有机磷杀虫剂**(organophosphate insecticides;第106章)急性中毒可因乙酰胆碱酯酶阻滞而处于胆碱能作用亢进状态,如瞳孔缩小、心律徐缓,持续数日。数周后发生的神经病,一般没有强烈的自主神经成分。其他可能带有自主神经成分的末梢神经病见表460-3。

退行性自主神经功能失调

隐性遗传的Riley-Day型**家族性自主神经功能失**

表 460-1

自主神经系统病变

末梢自主神经病
- 全自主神经功能失调
  - 急性全自主神经功能失调
  - 破伤风
  - 慢性自主神经功能失调
  - 家族性自主神经功能失调
  - 特发性自主神经功能障碍(Shy-Drager 综合征)
- 区域性自主神经功能失调
  - Horner 综合征
  - 脊旁肿瘤
  - 躯体交感反射失常
  - 复合性局部疼痛综合征
- 特定自主神经功能失常
  - 瞳孔失常
    - Horner 综合征
    - 动眼神经麻痹
- 心血管病变
  - 舌咽神经痛
  - 颈动脉窦过敏
- 出汗失常
  - 出汗过多
  - 汗闭
- 胃肠病变
  - 动力性病变
  - 呕吐
- 生殖泌尿系统病变
  - 尿失禁
  - 尿潴留
  - 痉挛性膀胱
  - 阳痿

中枢性自主神经整合病变
- 情感障碍
  - 惊恐性障碍
  - 身心疾患
  - 心律失常
- 体温调节失常
  - 变温性
  - 阵发性体温降低
  - 体温过高和发热
  - 神经安定性恶性综合征
- 进食紊乱
  - 进食过量和肥胖
  - 进食过少和营养不足
- 液体和电解质调节失常
  - 血钠增高,高渗透压性,渴觉缺失
  - 剧渴,血钠减低,水中毒
  - 阵发性血钠减低
- 中枢性生殖性病变
- 唤醒障碍
  - 睡眠过多
  - 失眠

表 460-2

部分常用自主神经药物的系统效应

受体类型	药物类型(举例)	组织	效应
毒蕈碱性胆碱能性	拮抗剂(阿托品)	瞳孔	瞳孔放大
		涎腺	口干
		支气管	扩张
		心脏	心动过速
		肠	蠕动和分泌减少
α-肾上腺素能性	拮抗剂(酚苄明)	血管	血管舒张
α_1-肾上腺素能性	激动剂(苯福林)	血管	血管收缩
	拮抗剂(哌唑嗪)	血管	血管舒张
β-肾上腺素能性	激动剂(异丙肾上腺素)	心脏	心率和心肌收缩增加
β_1-肾上腺素能性	拮抗剂(美托洛尔)	血管	心率和心肌收缩减低
β_2-肾上腺素能性	激动剂(特布他林)	支气管	扩张

调在德系犹太人儿童中最常见。患儿从出生时起,即有自主神经系统症状,对疼痛的感觉相对淡漠。

中、晚年则可由于延髓和脊髓中节前细胞群以及自主神经节中神经元的缺失而发生**单纯性自主神经**

表 460-3

可能带有自主神经成分的末梢神经病

常以自主神经症状为主的
Guillain-Barré 综合征
淀粉样神经病
糖尿病性神经病
急性间发性卟啉病
灭鼠优(毒鼠剂)
可能发生自主神经症状的
肾衰竭
中毒性肾病
长春花碱
马来酸哌克昔林
铊剂
砷剂
汞剂
有机溶剂
丙烯酰胺
血管炎
系统性红斑狼疮
类风湿性关节炎
混合性结缔组织病
硫胺缺乏
麻风
遗传性自主神经病
Fabry 病

功能衰竭。最初症状常为直立性低血压,但病史和查体还能发现瞳孔、胃肠、生殖泌尿、出汗及其他自主神经异常症候。

单纯性自主神经功能衰竭须与非神经病因性直立性低血压鉴别,后者为缺乏代偿性心动过速所致,反映压力感受器反射的末梢或中枢成分功能障碍。累及舌咽及迷走神经的严重自主神经病时,压力感受反应亦可受累,但一般都还伴有感觉或运动神经病的其他症候。心血管方面的其他症候还有窦性心律不齐消失以及 Valsalva 动作Ⅳ期舒张期血压正常突增现象的消失。静脉输注去甲肾上腺素(norepinephrine)时的血压异常增高,则符合广泛性神经脱失性超敏反应。有关自主神经功能衰竭试验的具体情况,参见表460-4。单纯性自主神经衰竭病人如有神经节乙酰胆碱受体抗体,可能是自身免疫引起的。

约10%~20%自主神经功能衰竭可能与**Parkinson病**有关。这些病人的交感神经节和脑中皆有 Lewy 小体和色素性神经元缺失。这种联合改变须与一种以中枢自主神经调控神经核变性为特征,表面看来很相似的**Shy-Drager 综合征**鉴别,后者是**多系统萎缩**(multiple systems atrophy)的一部分,一般都有小脑和锥体外系受累症候,而无末梢自主神经变性迹象(表460-4)。神经元缺失见于基底神经节、桥脑黑质、小脑、下橄榄体和脑干自主神经核,而不是自主神经节。亦无 Lewy 小体存在,但可见到神经胶质纤维包涵体。鉴别二者的临床意义在于:左旋多巴或卡比多巴(carbidopa)对 Parkinson 病的运动障碍有良效,而对多系统萎缩则收效甚差。但卡比多巴可使二者的血压更为失控,因为它能阻断交感神经节细胞中脱羟酶作用。

直立性低血压一般是自主神经变性最令人困扰的反应。弹力袜或整个下身弹力性内衣,限制血液滞留在下身,可以改善站立时血压水平。盐皮质激素氟氢可的松(fludrocortisone)(0.1 mg 每日1~3次)扩充血管内容量,可以提升各种体位时的血压。米多君(midodrine)是直接交感神经增效原药,始量10 mg 每日3次,亦可使各种体位时的血压增高。●无论选用何药,躺卧时皆应抬高床头,以减轻高血压对脑的作用。人工合成的去甲肾上腺素前体:L-二羟苯丝氨酸(L-dihydroxyphenylserine)是一种很有前途的新药,已在一些试验中显示出令人欣慰的疗效,但也不是所有试验都是如此,残余交感神经元功能可能还是必要的,但到本书发稿时,此药尚未获得美国食品药品管理局(FDA)的批准。

区域性自主神经功能失调

交感神经系统的节段性结构,使它能发生区域性功能障碍,其中最常见的是颈上神经节配置的颅交感神经配置损伤引起的,即**Horner 综合征**。如交感神经上行纤维在随颈内动脉入颅水平下方受损,则可发生瞳孔缩小、眼睑下垂和无汗(汗闭)。沿颅内颈动脉行程发生的交感纤维损害,则只会引起眼交感神经轻度麻痹(Raeder 综合征)。遗憾的是这种区别临床意义有限,因为颅外损害引起的 Horner 综合征常不完全。从下丘脑经脑干外侧部分,至脊髓的交感神经下行性兴奋通路的损害,可能引起一种中枢性 Horner 综合征,特征为瞳孔缩小和眼睑下垂,同时同侧整个半身无汗,节后 Horner 综合征可以通过药物试验来与节前或中枢性损害作出鉴别(表460-4)。Horner 综合征最常见的病因,是来自颈动脉的神经滋养血管(vasa nervorum)的动脉硬化性损害。但胸内或颈部肿瘤侵害交感链,亦可发生 Horner 综合征。因此 Horner 综合征的检查须包括肺尖和颈周放射或磁共振检查。

表 460-4

自主神经功能试验*

试验	说明
瞳孔反应	
4%可卡因	瞳孔开大,反映儿茶酚胺储备释出正常
1%羟苯丙胺	瞳孔开大,反映神经缺失性超敏
1%苯福林	
0.1%肾上腺素	
0.1%匹鲁卡品	瞳孔开大,反映神经缺失性超敏
2.5%醋甲胆碱	
出汗反应	
受热出汗	区域性无汗,反映交感神经胆碱能纤维缺失
皮肤电反应	轻度应激时导电增加反映肾上腺素能神经配置正常
1:1000 匹鲁卡品	皮内注射可致轴突反射性出汗
1:10 000 乙酰胆碱	
轴突反射	
1:1000 组胺	皮内注射,正常可致风团和发红
心血管反应	
直立性刺激	正常脉率增加,舒张压下降 < 15 mmHg
颈动脉窦按摩	正常可使血压和心率下降
RR 间期	正常吸气时增加(窦性心律不齐)
Valsalva 动作	最长和最短 RR 间期之比正常 ≥ 1.4
冷加压试验	手浸冰水中,正常可使血压和心率增加
血浆儿茶酚胺	站立和应激时正常反应增高
去甲肾上腺素输注 0.05 μg/(kg·min)	舒张压增高 > 20 mmHg 反映超敏
生殖泌尿及直肠反应	
提睾反应	划大腿皮肤,正常可使睾丸回缩
缩肛反射	搔抓肛周皮肤,正常可使肛门括约肌收缩
球海绵体反射	挤压龟头或阴蒂,正常可使肛门括约肌收缩

* 详见 McLeod and Tuck,1987.

位于交感链低水平的**脊髓硬膜外肿瘤**(spinal epidural tumors;第457章),可使受累皮区(dermatomes)汗闭。此缺陷可由音叉柄在脊旁区皮肤下行时发现,到达损害水平时,原来运动光滑即因皮肤干燥而中断。有时包含脏器感觉纤维的胸椎中段脊神经根,因椎间盘或肿瘤压迫而有腹痛症状发生。

任何水平痛觉纤维受到刺激,都可发生局部(脊-脊)和广泛性(脊-延-脊)**躯体交感反射性反应**,如出汗、血管收缩、瞳孔开大等。已有脊髓横断者,如在横断水平下方遭受有害刺激,可能引起局部交感反射性反应(节段性出汗),或为更广泛的脊反射形式(如高血压及膀胱充盈过度)。因此截瘫病人注意检查交感反应,寻找对于正常人本应引起疼痛的隐匿病变是很重要的。

末梢神经损伤后,再生异常可致剧痛,即**复合性区域性疼痛综合征**(complex regional pain syndrome)。正常无害的感觉刺激,如为患肢覆盖床单或穿衣,亦可产生剧烈烧灼性疼痛,并有不同的自主神经改变。皮肤和骨的萎缩性改变可能反映交感神经配置失常,或为废用性反应。曾经认为慢性疼痛可能是交感神经传出纤维再生异常所致**反射交感性营养障碍**(reflex sympathetic dystrophy)虽然有些病人可因局部交感神经阻滞而使疼痛减轻,但注射安慰剂也有效果,切除受累交感神经节,偶可取得持久缓解。

特异性自主神经功能失常

瞳孔

两侧瞳孔不等大(anisocoria)或不对称,可能由于较小瞳孔的交感神经配置缺失(致使瞳孔缩小)。由于眼的交感和动眼(副交感)神经配置参与眼睑抬高、下垂,如有,一般皆提示该眼异常。瞳孔不等大如

历时已久,临床意义不大,但新近发生的瞳孔不对称,应请神经科医生检查。虹膜(扩瞳)肌的交感配置失常,不一定都有上睑下垂和汗闭(Horner 综合征),缩瞳纤维在动眼神经背内侧部分行走,故可在颞叶疝及后交通动脉的动脉瘤时被选择性累及。药物试验有助于瞳孔异常的鉴定(表 460-4)。一侧瞳孔散大的一个常见人为原因是阿托品滴眼,如以高浓度毛果芸香碱(pilocarpine)滴眼亦无散瞳反应,即可发现。瞳孔大而反应迟钝的另一常见原因是**Adie 综合征**,这是睫状神经节变性的特发性改变。瞳孔常呈扇形麻痹,调适时缩小,在完全黑暗中停留一段时间后,瞳孔开大并有光反应。瞳孔对 0.1% 毛果芸香碱的异常反应甚为活跃(表 460-4),多数病人腱反射常亦同时消失。

心血管系统

压力感受器反射(baroreceptor reflex)是一项重要保护机制,诱导心动过缓和末梢血管扩张,以对抗血压急性增高;血压下降时则起相反作用。反应的传入纤维在舌咽神经(颈动脉窦)和迷走神经(主动脉减压)中运行,传出反应则包括交感和副交感成分。舌咽或颈动脉窦神经在颈部的损伤(常为肿瘤所致)能引起低血压和心动过缓性发作,常以晕厥出现。伴随的疼痛或感觉异常,大多位于舌咽神经的皮区(外耳道或咽部),即所谓**舌咽神经痛**(glossopharyngeal neuralgia;第 427 章)。它与三叉神经痛(面部痛性痉挛)(tic douloureux)是类似的,即以受累神经的间断性连续冲动发放为特征。阿托品或静脉起搏器可能防止发作伴随的心动过缓,但由于缩血管张力丧失,有时虽做以上处置仍可发生显症性低血压。抗惊厥药如苯妥英钠(phenytoin)、卡马西平(carbamazepine)、加巴喷丁(gabapentin)等,能防止发作。剂量须因人而异,但一般都远低于癫痫治疗量。

颈动脉窦晕厥(carotid sinus syncope;第 435 章)最常见于颈动脉粥样硬化的老人。患者颈动脉球稍受压迫,如衬衣领口紧,即可激起典型颈动脉窦反应而致晕厥。诊断可在脑电图监护下,在颌角下轻柔按压颈动脉。压迫可能诱发窦性静止,故须作好立即复苏的准备。按摩不可过激,以防血栓脱落,引起暂时或永久性神经缺失征。颈动脉窦过敏的治疗与舌咽神经痛相似。

泌汗

人类汗腺接受去甲肾上腺素能性交感纤维和胆碱能性交感纤维的双重配置,前者介导情感反应,后者介导受热出汗。某些躯体交感反射可在无害及有害躯体感觉刺激下,引起全身或局部出汗。**出汗过多**(hyperhidrosis)即病态出汗过多,可以是全身性的,亦可为局灶性,最常见于手掌和足底。阻断 α-肾上腺素能或毒蕈碱传递的药物如酚苄明(phenoxybenzamine)10 mg 每日 3 次或普鲁本辛(propantheline)15 mg 每日 3 次,皆可收效,特别是联合应用时。极端病例可作局部交感神经切除术。

特发性无汗症(idiopathic anhidrosis)有节段性也有全身性。此症罕见,有时与 Adie 综合征(Ross 综合征)有关,但有些病例别无其他自主神经功能障碍症候。有些病人的出汗障碍是节前性,有些则为节后性,可由轴突反射出汗反应测得(表 460-4)。有记录的病例,缺陷皆甚稳定,不致发展到累及其他自主神经功能。

胃肠系统

由于肠副交感神经装置损害及肠神经系统本身功能失常所致肠运动障碍,另于本书第 134 章中讨论。精神抑郁者中,已发现食管收缩和结肠张力的特异性改变,抗抑郁剂治疗应有效验。

呕吐是神经介导的胃肠反应,延髓网状系统神经元协调其事。化学性催吐剂如某些麻醉剂及多巴胺能激动剂,作用于后极区(area postrema),为延髓第 4 脑室表面的化学感受区,引起呕吐反射。局部多巴胺能性连接估计参与反应,抗多巴胺能药物如丙氯拉嗪(prochlorperazine)和 5HT-3(5-羟色胺)受体阻滞剂如昂丹司琼(odansetron),则可作用于后极区水平而抑制呕吐的发生,两类药物合用,收效更强。某些累及延髓控制呕吐的细胞群或其连接的肿瘤,有发生顽固性呕吐而别无任何胃肠异常的报道,以皮质激素或放射治疗肿瘤后,呕吐一般皆有改善。

生殖泌尿系统

膀胱是由逼肌的平滑肌纤维交织而成,内有黏

膜,外为浆膜。逼肌神经配置来自骶2～4段中间外侧柱(intermediolateral column)的副交感神经元。位于同一水平腹角的其他运动神经元构成Onuf神经核(阴部神经核)。它们的轴突经盆神经进入盆腔底部辅助排尿的横纹肌(包括尿道外括约肌)。运动神经元病时,Onuf核中神经元仍能保存,而在Shy-Dragfer综合征时,则随同自主神经节前细胞而消失。膀胱颈处内括约肌是交感神经椎前盆腔节经腹下神经部署的,其节前神经配置来自胸12腰1水平的脊髓中间外侧柱。

膀胱充盈时的弛缓和以后协同排尿,是在Barrington核控制下,靠近桥脑网状系统,位于蓝斑附近。脑干控制排尿,则是在大脑感觉和运动皮质的随意调节下。机体感知膀胱充盈时,如外界情况适合,即在前脑控制下,由Barrington核发起排尿。此时外括约肌压力减低,内括约肌反射性弛缓,膀胱收缩。

前脑障碍可使排尿的随意控制丧失,但发起正常排尿的复杂感觉和运动程序不致受累。这些病人的尿失禁,可用成人尿布或体外尿收集器处置,不会频发尿路感染,也不致危及上尿路。但如为Barrington核至骶部中间外侧柱的延脊通路损伤,则将使膀胱功能协调深受其累。紧依脊髓损伤后的脊髓休克期,膀胱充盈时也不会发生反射性收缩,故须导尿以防发生膀胱和肾损害。

伤后1～2周,脊髓对膀胱的反射性控制恢复。有些病人可以通过体感刺激如抚摸大腿皮肤诱导膀胱反射性排空。痉挛性膀胱是在尿量较少时反射性收缩,由于逼肌作用未与括约肌开启协调,因此排空很难完全。供应膀胱的感觉神经损伤,亦可导致充盈过度和排空不全,可知感觉反馈在膀胱控制中的重要性。排尿后尚有明显残余尿的病人,发生尿路感染的风险增加,但膀胱充盈过度,压力 >40 cmH_2O 时,即须持续或间断导尿,以防伤及上尿路。

表 460-5

可能影响排尿功能的部分常用药

抗心律失常药	**抗震颤麻痹药**
阿括品	金刚烷胺
丙吡胺	多巴/卡比多巴
抗组胺药	溴隐停
苯海拉明	苯扎托品
精神抑制药	苯海索
氟哌啶醇	**解痉剂**
氯丙嗪	巴氯芬
抗抑郁剂	
阿米替林	
米帕明	

表 460-6

可能影响勃起功能的部分常用药

引起阳痿的药物	引起阴茎异常勃起的药物
副交感阻滞剂	氯丙嗪
阿托品	硫利达嗪
阿米替林	曲唑酮
交感阻滞剂	哌唑嗪
甲基多巴	多巴/卡比多巴
哌乙啶	
可乐定	
普萘洛尔	
哌唑嗪	
扩血管剂	
肼屈嗪	
利尿剂	
氢氯噻嗪	
抗组胺剂	
西咪替丁	

药物干预以增强或抑制膀胱或内括约肌自主性反应的作法,收效有限(第24章)。胆碱能性激动剂贝他胆碱(bethanechol)(10～15 mg每日3次),意在增强膀胱收缩,以利排空。与α-肾上腺素能阻断剂如特拉唑嗪(terazosin)(每日1～10 mg)合用,以同时减低内括约肌压力,收效尤佳。减轻外括约肌痉挛性收缩,可用巴氯芬(baclofen)。具阿托品性质的药物,包括种类繁多的抗心律失常药、抗组胺药、精神抑制药、抗抑郁药等,都能抑制膀胱收缩,引起膀胱充盈过度和尿潴留(表460-5)。

男子勃起功能(erectile function;第247章),像泌尿系统一样,也是在骶髓同一水平副交感神经控制下。感觉传入纤维经阴部神经上行,经腹下神经配置的交感神经,排精时使精囊收缩,并使膀胱颈关闭,以防逆流。虽然脊髓之影响极为重要,但脊髓损伤后病人仍能有反射性勃起和射精。神经病因性阳痿,可能由于经下丘脑至骶髓节前神经元传递前脑影响的下行通路损伤,或为阴茎感觉或副交感运动神经配置的损伤。很多阻滞副交感或交感神经功能的药物,也能干扰勃起功能(表460-6)。由于正常情况下夜间快速眼动期要发生几次勃起,故检查阴茎过夜肿胀情形,可以明确勃起的器质性障碍。

自主神经系统整合障碍

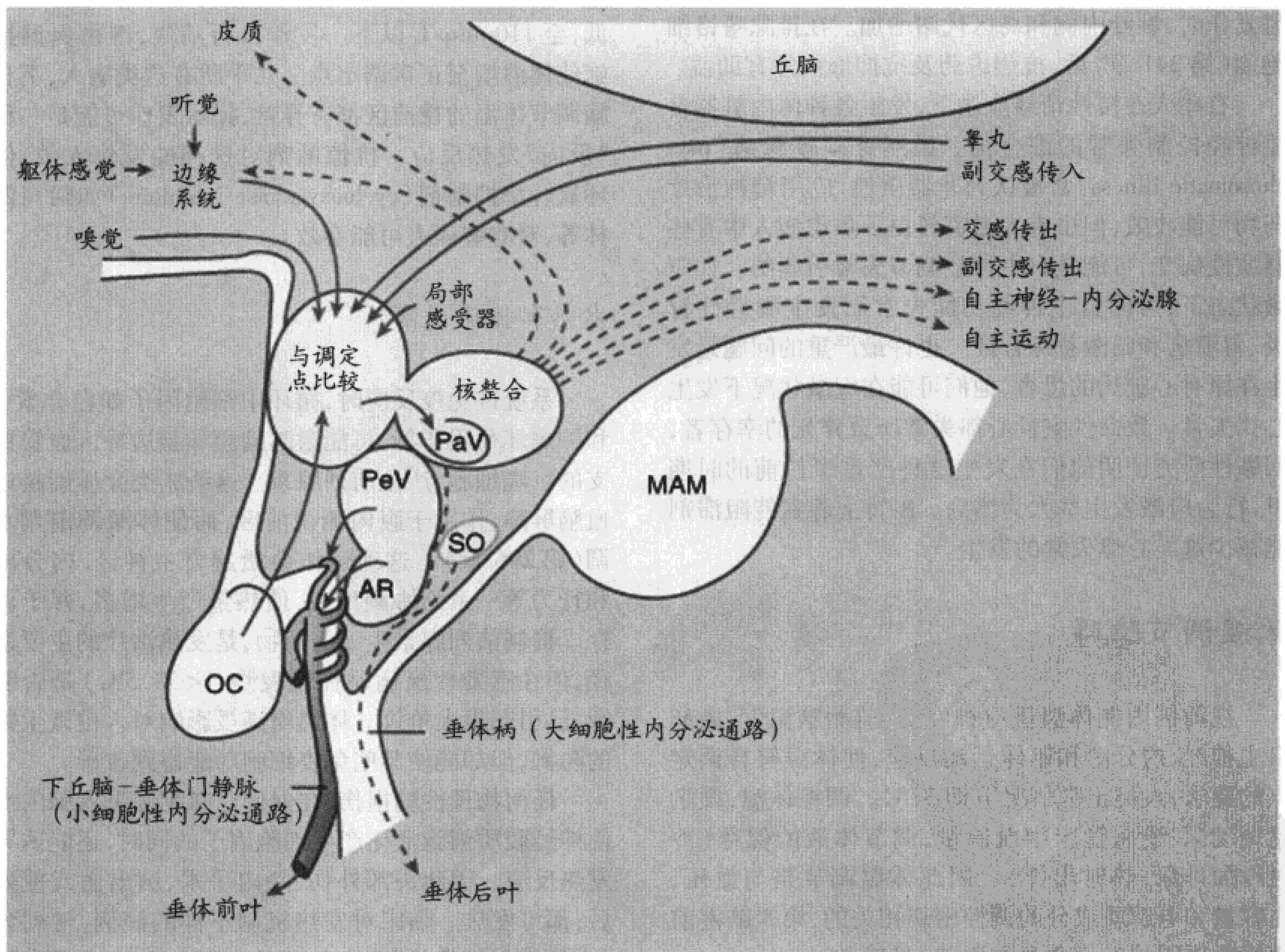
中枢性自主神经和内分泌调节机构

自主神经系统是在3个层面的中枢性控制之下。延脑和脊髓中的节前神经元,是自主神经中枢控制的最终共同通路。这些神经元整合来自很多方面的输入信息,包括来自更高层的神经系统输入信息和局部反射性反应。**脑干和脊髓**一系列细胞群,协调自主神经系统的**反射控制**,这些神经核接受脑(副交感性)和脊髓(交感性)传入信息,控制各种重要反射(如吞咽、维持血压、发生呕吐)。节前神经元和脑干反射神经元都在前脑整合细胞群控制下,它们对自主神经功能与行为以及内分泌控制进行协调。

下丘脑是行为与自主神经反应以及垂体前叶(腺垂体)、后叶(神经垂体)对神经内分泌控制的最重要的整合区(图460-1)。由于下丘脑内神经通路和细胞群密集,很少会有单一功能系统选择性受累的情况发生。虽然如此,在确定特定整合功能的解剖基质方面,也已取得长足进步,这些系统的功能障碍亦偶有发现(表460-7)。此外,自主神经功能失常通常是与情绪障碍并发。

情绪障碍

皮质岛区和扣带区以及杏仁核等处,据信是情绪应激时自主神经反应的调节部位。健康者应激能产生交感反应,如瞳孔开大、口干、血压增高等。**惊恐性**



460-1 下丘脑功能结构示意图。下丘脑视前区和结节区整合细胞群对全身与内脏感觉性、边缘性和局部内感受性(如渗透压浓度和温度)信息,与保持内环境稳定的调定点进行比较,室旁核(PaV)和下丘脑外侧区的传出性自主神经反应再通过室周核(PeV)与弓形核(AR),与腺垂体的控制进行整合;通过视上核(SO)和室旁核,与神经垂体控制进行整合;行为调节则主要是由下丘脑外侧区整合的。MAM = 乳头体;OC = 视交叉。(由 Pearlman AL, Collins RC 〈eds〉. Neurology of Disease. New York:Oxford University Press,1989. p197,获准引用,引用时本文作者有改动。)

表 460-7

下丘脑区域性综合征

区域	正常调节	调节障碍
视前区	血容量,血压,电解质	阵发性血钠减低
		特发性血钠减低
	体温调节	阵发性体温减低
结节区	胃肠道和进食	进食过多(腹内侧损害)
		进食过少(外侧损害)
	生殖	性腺功能减退
	情绪	激烈反应
后区	唤醒	睡眠过多
	下行性自主神经和运动通路	变温性

障碍(急性焦虑症)(panic disorder)时(第 426 章),这样的自主神经反应可能极为突出而对病人构成严重器质性问题。正电子发射体层摄影(PET)证明惊恐发作时,颞叶内侧和岛区代谢增加。在排除嗜铬细胞瘤(第 241 章)后,抗焦虑药及抗抑郁剂常有助益。

有些人在慢性情绪应激下,发生各种体内脏器自主神经控制失常的综合征。虽然**身心性疾病**(psychosomatic illness)常被认为非器质性,应用精神治疗药物可能收效,但也有大量资料提示焦虑病人中有些器质性病变,可能是自主神经调节失常引起的。如应激状态下,可因自主神经功能失常而发生糜烂性胃炎、胃溃疡和肠激惹综合征。也许最严重的问题是发生在原有心脏病的患者,他们可能在应激状况下发生心律失常。致命性室性心律失常所致猝死的幸存者,回顾性研究证明他们在发生这种严重事件前的时期里,行为应激发生率大为增高。β-肾上腺素能阻滞剂能减少这类心律失常的发生。

体温调节障碍

视前区内侧体温反应神经元,监测脑温度,激起自主神经、内分泌和躯体运动反应,使体温符合调定点的要求,人类正常情况下即 37℃。调控体温,须酌情调动深、浅血管床中血流量,调节体液的保存(冷时增加排尿,热时出汗)。因此体温调节是与血压、血容量和电解质成分的调控密切相关的,第 3 脑室前腹侧端周围神经元亦参与调节(见后文)。

变温(poikilothermy)是指体温可因外界温度改变而波动 2℃ 以上,可能由于下丘脑后部或中脑损害,使下丘脑调节体温的自主神经和行为通路受到伤害。相对变温性亦可由于代谢障碍,如服用镇静剂、低血糖和甲状腺功能减退时;老人常有轻度变温性。这样的病人对外界低温的易感性是很危险的。另一方面,相对变温性和因服用抗胆碱能药而使受热出汗功能丧失的病人,气候炎热时亦可发生体温危险性增高。**中暑**(heat stroke)时体温可达 42℃ 以上,常可致死,须立即进行冷却处理,可作冰浴,扩充体液。患者常死于室性心律失常。

阵发性体温过低

个别病人屡发低温时,体温调节方式虽接近正常,但却是围绕较低调定点(set-point)进行的。发作时,体温低至 32℃ 以下,持续数日至 2 周。每年发作数次,可伴有疲惫、萎靡、嗜睡、通气不足、低血压、心律失常、流泪、共济失调、扑翼样震颤(asterixis)等征象。对有些病人体温下降时,血清钠水平亦随之减低,至 110mEq/L 以下。发作自行消失,继由保温措施使体温增至正常调定点。几乎所有这类病人,下丘脑调节体温的视前区都有异常,提示发作可能是一种"反向"发热反应。抗惊厥剂对这样的发作无效,但环氧合酶抑制剂(cyclooxygenase inhibitors)如阿司匹林等,对有些病人可能奏效。

发热和体温过高

系统性免疫反应时,循环中细胞因子如白介素-1 和肿瘤坏死因子等,可能激起脑膜和脑边缘区血管穿支的巨噬细胞,产生前列腺素。这些脂类介质能越过血脑屏障,作用于腹内侧视前区,而使体温调定点上调(第 296 章)。这项运作会激起自主神经、内分泌和行为等一系列协调反应,使热量产生增多,并予保存。抑制前列腺素生成的药物,是发热治疗的主要途径,但在感染性疾病时控制发烧(<38.5℃)是否明智,已引起很大争议。体温增高虽影响对入侵微生物的防御,但却能使某些免疫细胞功能得到改善。

任何物理性脑损伤,在促使巨噬细胞进入脑内或使神经胶质细胞活化产生细胞因子的同时,还能诱导发热反应。因此头部外伤、颅内手术、脑出血或梗死后,都可发热。临床对发热机制不详的病例,常列为"中枢神经性发热"(central neurogenic fever),但真能证实体温调定点上调而无炎症性信号作用于下丘脑者很少见。

恶性体温过高(malignant hyperthermia)是横纹肌的常染色体显性病变,见于接触某些药物的病人。麻

醉诱导期间,特别是以氟烷(halothane)和琥珀胆碱(succinylcholine)诱导时,有些病人突发剧烈肌收缩,同时体温迅速增至42℃以上。如不立即静脉注射丹曲林(dantrolen)(1~10 mg/kg)并予支持疗法,患者将死于循环和呼吸衰竭。此症常伴有肌肉中心核病(muscle centrol core disease),系肌肉肌质网(sarcoplasmic reticulum)中钙释出通道调节缺陷所致。由于此症在遗传上的多相性,故可疑家族成员仍应在手术前肌肉活检取样,作药物学测试(咖啡因-氟烷挛缩试验)。

神经安定药治疗期间或停用多巴胺能激动剂后,偶可见到肌强直和体温增高现象。这些**神经安定药恶性综合征**(neuroleptic malignant syndrome)的发生机制不详,也许是反映帕金森性肌强直和药物诱导的发作性体温调节障碍病人的发热反应。多巴胺能激动剂如溴隐亭(bromocriptine)治疗可能有效。

进食障碍

为能量代谢提供持久基质,是保证每日营养素摄入和糖原、脂肪与蛋白储存,满足人体要求所必需的。脂肪细胞在代谢基质过多时产生的激素"莱普亭"(leptin)的发现,揭示了很多推动食物摄入的神经通路和分子信号机制,正中隆起(median eminence)周围区域(此处无血脑屏障)的神经元,被莱普亭所激活。这些细胞形成的复杂联络网,以肽神经递质推动自主神经、内分泌和行为反应,调节进食和体重。

进食过多和肥胖

位居上述联络网核心部位的下丘脑腹内侧核区损害,可致进食过多和肥胖。莱普亭基因或其受体缺陷,对此物失去敏感性,亦可致贪吃和肥胖。莱普亭激活的饱觉通路之一,是以α-黑素细胞刺激素(α-melanocyte stimulating hormone)作用于黑皮素-4受体(melanocortin-4 receptor)。这些情况人类都有报道,但在人类肥胖中仍属罕见病因(第233章)。与此相反,胃产生的激素葛瑞林(ghrelin),则是引起饥饿感,故在保持减肥效果上可能是至关重要的。

Kleine-Levin 综合征是一种认识还很不足的病变,患者多为青春期男孩,表现为发作性睡眠过多,每日可睡到20小时。觉醒时,常表现迟钝,意识混浊,大量进食。每次发作可持续2周,每年可以发作几次。典型病例的损害所在部位亦未明确,但脑炎累及下丘脑时,可能出现类似症候。

Prader-Willi 综合征是15号染色体缺失所致先天性病变,特征为智力发育迟缓、性腺功能低下和进食过多,故常高度肥胖。患者体内葛瑞林水平增高,可能推动觅食行为,但葛瑞林增高原因和本综合征的其他方面,现仍未详。

进食不足和营养不足

下丘脑外侧区、腹背侧核水平处大型损害,可致咽下困难,以后可能转为进食不足(hypophagia),并围绕体重更低的新调定点进行调节。这类损害肯定是双侧性的,并常为破坏性,由此所致进食障碍,成人中已有报道。下丘脑损害和营养不足病人,更常见的情况是嗜睡和表现出多种内分泌异常。但神经性厌食(anorexia nervosa;第232章)病人中,尚未发现有下丘脑损伤迹象。

中枢性液体和电解质调节障碍

视前区内侧,第3脑室前腹端周围,是调节血压、液量和电解质成分的关键部位。内分泌控制(盐皮质激素特别是加压素)、自主神经调节(不同血管床的血流控制、汗腺和肾的神经配置,特别是控制肾素释放的近球器)以及行为反应(饮水)等,都在此运作中起重要作用。细胞体位于视上核和室旁核的神经元,释放加压素失常,另在本书第112章及第238章中讨论。中枢性液体调节协调障碍罕见。

血钠增高,高渗透压,渴觉缺失

神经病因性血钠增高罕见,特征为对渗透压刺激未能作出正常反应。对钠和渗透压增高的加压素反应不复存在,渴觉缺失或相对缺失。但加压素对血容量不足的反应可能仍在,故正常情况下,可由饮水习惯(常与进餐相关)保持血清渗透压浓度。而在气候炎热时,由于水分蒸发增多(出汗),而患者未能充分饮水,故可发生疲惫、发热、肌痉挛和压痛,甚至出现肌红蛋白尿(伴有血钾减低)。血清钠水平>180 mEq/L时,患者可能发生意识混浊甚至陷于木僵状态,有些因此死亡(第112章)。

引起特发性血钠增高的下丘脑损伤,只有少数病例做过精密定位,似皆为第3脑室前腹侧的视前区受累。治疗为培训病人充分饮水,特别是在炎暑季节。螺内酯(spironolactone),氯吡拉敏(chlorpropamide)和噻嗪利尿剂,皆可用于治疗,减低血钠水平,增高钾

水平。

剧渴、血钠减低和水中毒

既无血容量不足亦无血清渗透压浓度过高的情况下饮水过多，是为原发性剧渴（primary hyperdipsia），须与尿崩症（第238章）、糖尿病（第242章）和多尿性肾衰竭时的继发性剧渴鉴别。如无加压素分泌失当，水中毒症状如木僵、谵妄、惊厥等皆不常见。最严重的剧渴症状，见于有精神障碍的人。

阵发性血钠减低

很多阵发性体温过低的病人（见上文），同时伴有血钠减低，减低幅度（血钠 < 110 mEq/L）已严重到可以引起精神错乱甚至惊厥。此时血清钠是围绕已下降的调定点进行调节的，但限制液体摄入可能收效。

中枢性生殖障碍

生殖功能的激素控制、行为和伴随的自主神经反应，是由视前区神经元和下丘脑腹内侧细胞调控的，前者紧邻液体与电解质调节区，后者紧靠调节进食的神经元。这样的解剖布局看似费解，但生育功能是与营养状况紧密相关的（莱普亭是二者的主要调节物）。再者，性功能和胎儿保持，也有赖于特定血管床中血流控制，这些都须与体温控制和液体平衡充分协调。女子排卵时的体温改变（第250章）和月经前后液体转移，就是这种整合的实例。男子勃起功能（第247章）有赖于阴茎的骶部副交感性神经配置，除前脑水平的精神性因素外，还受末梢自主神经系统的影响。

唤醒障碍

自主神经系统功能是加强各脏器系统活动，以处理内环境稳定方面的改变。在全身所有脏器中，外部威胁时被激活的最重要单项脏器，无过于脑。上行激活系统自脑干网状系统至间脑，加强前脑对外界刺激的反应性，可看作自主神经系统的脑内成分（第435章～第438章）。

A 级论证文献

❶Low PA, Gilden JL, Freeman R, et al. Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, double-blind multicenter study. JAMA, 1997, 277: 1046 – 1051.
米多君治疗神经病因性直立性低血压的多中心随机双盲对照研究。

❷Sanchez-Ledesma MJ, Lopez-Olaondo L, Pueyo FJ, et al. A comparison of three antiemetic combinations for the prevention of postoperative nausea and vomiting. Anesth Analg, 2002, 95: 1590 – 1595.
3种镇吐药联合应用预防手术后呕吐的比较。

推荐阅读

Goldstein DS, Robertson D, Esler M, et al. Dysautonomias: Clinical disorders of the autonomic nervous system. Ann Intern Med, 2002, 137: 753 – 763.
自主神经功能失常的临床表现综述。

Klein CM, Vernino S, Lennon VA, et al. The spectrom of autoimmune autonomic neuropathies. Ann Neurol, 2003, 53: 752 – 758.
按神经节乙酰胆碱受体抗体之有无，对末梢自主神经功能衰竭病理生理及其分类的再认识。

Saper CB. The central autonomic system. Ann Rev Neurosci, 2002, 25: 433 – 469.
有关自主神经系统中枢调控的综述。

Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: Hypothalamic control of sleep and wakefulness. Trends Neurosci, 2001, 24: 726 – 731.
有关下丘脑调节睡眠和睡醒作用的综述。

（王贤才，郭聚甫 译；曾汉英，巢时霖，黄丽丽 校）

第461章

肌病和神经病总论

Richard J. Barohn

肌病

横纹肌病简称**肌病**(myopathies),为肌肉的原发性结构或功能性病变。故中枢神经系统(CNS)、下运动神经元、末梢神经及神经肌肉接头处疾病所致继发性肌软弱,皆不包括在内。根据临床和实验室检查特征,可对肌病与其他运动单元疾病作出鉴别。肌病还可再作分类,根据具体表现,一般都能识别肌病的特定类型。

肌病可以大致分为遗传性和获得性两大类(表461-1)。

表461-1

肌病分类

遗传性肌病	获得性肌病
肌营养不良	炎症性肌病
先天性肌病	内分泌肌病
肌强直和通道病	与系统性疾病有关的肌病
代谢性肌病	药物/中毒性肌病
线粒体性肌病	

肌肉的组织结构

一个**运动单位**(motor unit)由4部分组成:(1)运动神经元;(2)末梢轴突和末梢分支;(3)每一终端神经末梢处的神经肌肉接头;(4)接受该轴突配置的所有横纹肌纤维。每一运动单位神经配置的肌纤维数,视不同肌肉而异。从事精细协调运动的肌肉如眼肌,一个运动单位可能不到10个肌纤维,而肢体近端的强劲肌肉,运动单位很大,一个运动神经元配置1000～2000纤维。接受不同运动单位的肌纤维,在肌肉中随机搀合在一起。肌肉中还有结缔组织和血管。所有这些组织都可在某些肌病时受累。

肌纤维由粗丝和细丝(肌原纤维〈myofibrils〉)构成,重复排列为以Z为界的**肌节**(sarcomere)。**细丝**(thin filaments)(肌动蛋白〈actin〉、肌钙蛋白〈troponin〉和原肌球蛋白〈tropomyosin〉)固定于Z盘,与肌节中心区(A带)**粗丝**(thick filaments)(肌球蛋白〈myosin〉)犬牙交错。肌原纤维有横管(T管)、肌浆网(sarcoplasmic reticulum,SR)、糖原和线粒体。肌球蛋白分子头部在肌球蛋白和肌动蛋白间起横桥(cross-bridge)作用。T管是肌纤维表膜向内的突起,作用为将动作电位传入肌纤维。肌浆网含钙,部分为T管包围。T管除极促使钙通道开启,而使钙由肌浆网释出,进入肌丝间隙,而与细丝的肌钙蛋白结合,再与原肌球蛋白作用,使肌球蛋白横桥与肌动蛋白反复结合。肌球-肌动蛋白横桥构象改变(conformational change)使细丝向肌节中心移动,Z盘相依更近,促使肌纤维收缩。收缩所需能量,由横桥上ATP酶分解三磷酸腺苷(ATP)提供。

肌原纤维及其有关组分由肌纤维膜(肉膜)和基底层围绕(图461-1)。此处引起人们的极大关注,是因为现已获悉:很多肌营养不良是此区的遗传性缺陷造成的。肌膜组分即**肌强蛋白**[①]**-糖蛋白复合体**(dystrophin-glycoprotein complex;DGC)。DGC是蛋白和糖蛋白的跨肌膜复合体,连接肉膜下细胞骨架与细胞外基质。DGC的作用是在肌肉收缩和牵张时为肌

---

①dystrophin,国内一些辞书译作"肌营养不良蛋白",字面不错,"dystrophy"为"(肌)营养不良","dystrophin"为其有关蛋白。但dystrophin是对肌肉起增强作用,肌营养不良者因**缺此物**而致肌膜软弱,含钙丰厚的细胞外液得以进入细胞,而使细胞内蛋白酶及补体活化,导致纤维坏死。它是**正常肌肉应有成分**,如称"肌营养不良蛋白",即易误解。且正常细胞有"肌营养不良蛋白";而"肌营养不良蛋白"缺乏导致肌营养不良的论述,亦属自悖。故译作"肌强蛋白",似较稳妥。

——译者

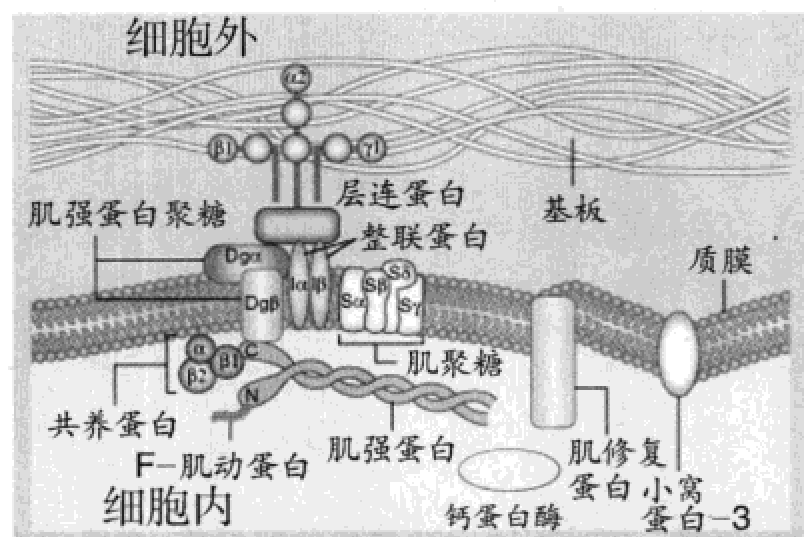


图461-1 肌强蛋白-糖蛋白复合体(DGC)及有关蛋白。(**译注**:图中肌修复蛋白〈dysferlin〉是美国学者最近发现的与肌肉修复有关的蛋白,编码基因在2p13。研究表明:具有这种蛋白的肌细胞能在钙离子推动下迅速进行自我修复。该蛋白尚无正式译名,"肌修复蛋白"是译者暂拟的。)

膜提供结构性支持。此外,DGC还可能作用于细胞内钙浓度调节和信号转导。

肌强蛋白是DGC中最先被充分鉴定的蛋白。它是骨和心脏肉膜胞质侧的杆状分子,其氨基端功能域与细胞骨架肌动蛋白细丝结合。杆中域和羧端功能域在肌强蛋白与DGC其他糖蛋白的连接中有重要作用。这些DGC组分是肌强蛋白聚糖(dystoglycan)复合体(α,β)、肌聚糖(sarcoglycan)复合体(α,β,γ,δ)和共养蛋白(syntrophin)复合体(α,β1,β2)。所有DGC这些组分间的确切关系,现仍研究中。

与肌膜细胞外部分紧密黏合的是基膜(基板)(basal lamina),这是由Ⅰ型和Ⅳ型胶原、硫酸肝素蛋白聚糖(heparin sulfate proteoglycan)、巢蛋白(entactin)、纤连蛋白(fibronectin)和层连蛋白(laminin)构成的。**层黏连蛋白**是以二硫键相连的α,β,γ键构成的异三聚体(heterotrimer)。**分区蛋白**(merosin)是具有共同α2链的层黏连蛋白总名。α-肌强蛋白聚糖与层黏连蛋白结合,把基膜固定在肌膜上。

整联蛋白(integrin)是不同于DGC的另一类跨膜蛋白,连接细胞外基质与肌膜,还使分区蛋白与横纹肌结合,这种相互作用在保持结构稳定上,似不亚于α-肌强蛋白聚糖作用。此外,整联蛋白在把信号由细胞外基质向细胞的转导上,也有重要作用。

临床检查

肌病患者临床检查最重要的是病史方面的资料。了解病史后,应对病人作出初步诊断,纳入表461-2中某一类别。体检所见特别是软弱表现形式,亦有助于诊断的进一步探索。实验室检查(血液分析、肌电图、肌活检、分子检查等)则是证实由病史和体检得出的初步诊断。

病史

肌病症状可分为"负面"和"正面"两类。

负面症状

肌病患者最常见的症状是**软弱**。如软弱发生在下肢,患者将反映上楼难,从低椅、马桶或地板站起困难。如在上肢,患者将反映举物(特别是举物过头)和洗发困难。以上类型症状皆为近端肌肉软弱,可能也

表461-2

根据病史和体检诊断肌病

病史
症状
负面症状
软弱
近端、远端或颅肌软弱
经常性还是发作性
单相性还是复发性
进行性还是非进行性
急性、亚急性还是慢性
疲劳和运动耐力差
正面症状
疼痛——肌痛
痛性痉挛
挛缩
僵硬/肌肉不能弛缓——肌强直
尿色黑红
起病年龄
家族史
诱发因素:接触药物或毒素;运动;膳食;温度
神经系统检查
软弱部位
近端——"肢带"型
上肢近端/下肢远端——"肩腓"型
下肢近端(四头肌)/上肢远端(指及腕屈肌)——"包涵体肌炎"
远端——"远端肌病"
眼或咽肌
颈伸肌
萎缩或增大
肌强直或僵硬

是肌病时最常见的软弱部位(见后文)。但也有个别病人的肌病是表现为手不能紧握(开瓶盖和转动门上球形把手难),或因远端肌肉无力踝部无力而致绊倒。有些肌病是累及"近端"颅肌,而有语言(构音障碍)、吞咽(咽下困难)、睁眼(眼睑下垂)等症状,复视亦偶见。

注意确定病情**发展节奏**。应向病人了解:无力是一贯还是间歇性的。肌病的无力可以是固定性的(肌营养不良,炎症性肌病),也可能是发作性的,间歇期肌力仍正常(通道病所致周期性麻痹,某些糖酵解途径紊乱所致代谢性肌病)。肌病可以是急性的(病程<4周),亦可为亚急性(4~8周)或慢性(>8周)。发作性软弱时的急性软弱可在数小时或数日内恢复正常肌力。持续性软弱,发展节奏差异亦可表现在:(1)某些炎症性肌病时的急性或亚急性;(2)进展缓慢,历时多年(大多数肌营养不良);(3)固定性无力,几十年中无何改变(先天性肌病)。此外,持续性和发作性肌病的症状还有单相性或多相性(复发性)之分。如肌炎有时可取急性单相性过程,而于数周或数月内恢复正常肌力。通道病(channellopathies)及代谢性肌病时,复发性软弱发生可历时多年,而毒素(如可卡因)所致横纹肌溶解(rhabdomyolysis)可能只发生一次。

虽然软弱是肌病的最可靠症状,但很多诉述泛发性全身"软弱"或疲惫的人,实非肌病,特别是神经系统检查正常时。疲惫是非特异性症状,但运动后反常的易致疲惫,则可能由于某些代谢和线粒体性肌病,重要的是要明确引起软弱的运动强度和持续时间。

正面症状

肌痛(myalgia)是某些肌病时的另一非特异性症状,有发作性(如代谢性肌病)和接近经常性(如炎症性肌病)。但在多数肌肉病变中,肌痛发生之少也是令人惊异的;肢体疼痛更多是由于骨关节类疾患。在神经系统和实验室检查正常的情况下,由肌病引起的肌肉隐痛和不适是很少见的。

非随意性肌肉**痛性痉挛**(cramps)是肌痛中的一个特殊类别,一般发生在特定肌区,持续数秒至数分钟不等。通常皆为良性,见于正常人,不反映有何内在病变,尤其是很少作为原发性肌病表现而出现。痛性痉挛可见于脱水、低钠血症、氮质血症和黏液水肿,以及运动神经元病(特别是肌萎缩性侧索硬化)和神经病变时。

肌挛缩(muscle contractures)罕见,表现可能很像痛性痉挛。但持续时间一般更长,糖酵解酶缺陷(glycolytic enzyme defects)病人可由运动激起此症。针刺肌电图(见后文)可对二者作出鉴别:挛缩时电活动是静止的,而痛性痉挛则可见运动单位快速放电。肌挛缩不能与**固定性肌腱挛缩**(见后文)混为一谈。

肌强直(myotonia)是强烈随意性收缩后弛缓障碍,几乎任何肌组皆能发生肌肉僵硬或持续收缩,但以手及眼睑受累为多。患者发现握手、开瓶盖或转动门把后,手指很难松开。强力闭眼后,眼睑很难睁开。反复运动可使肌强直现象减轻,即所谓准备或热身现象(warm-up phenomenon)。肌强直是由于肌膜的反复除极化,寒冷可使肌强直和强直性肌痉挛病(paramyotonia)加剧。

如病人诉述运动诱发软弱和肌痛,应了解发作时或发作后尿色是否发黑或发红。**肌红蛋白尿**(myoglobinuria)是肌肉迅速破坏时(**横纹肌溶解**)释出肌红蛋白过多所致。

病史中其他要点如症状发生时**年龄**,即软弱(或其他症状)初现是在出生还是年届10~30岁时或更后?确定症状始发年龄,是诊断的重要线索。如肌营养不良时,Duchenne型肌营养不良症状一般在3岁前出现,而大多数面肩肱及肢带肌营养不良是在青春期以后发生,而肌强直性营养不良和眼咽肌营养不良可能要到中年以后才会出现症状。炎症性肌病中,皮肌炎发生在儿童和成人;多肌炎很少见于儿童,但可见于各年龄段的成人;包涵体肌炎则是老人的肌炎。

家族史对遗传性肌病的正确诊断显然具有十分重要意义。应列出详尽家谱(家系)(family pedigree),以追溯常染色体显性、隐性、X连锁和垂直母系(线粒体性)遗传方式。确定具体遗传类型,不仅有助于肌病的正确诊断,在遗传咨询上也有重要意义。

最后,应从病史中探索**诱发因素**。患者是否在服用合法或违法药物或接触可致肌病的毒素?如运动能促使软弱、疼痛发作或尿色改变,应想到糖酵解途径缺陷的可能。软弱发作与发热有关或在热后发生,提示肉碱棕榈酰基转移酶(carnitine palmitoyl transferase)缺乏。摄入糖类后发生软弱,提示通道病(channelopathy)。寒冷诱发肌僵硬,则是强直性肌病的特征。

神经系统检查

确定发生软弱的确切肌组,必须了解如何在床边测试肌肉,并对肌力作出分级。检查上肢时,须检查

肩外展、内收和内外旋；肘关节屈、伸；腕关节屈、伸；以及手指和拇指的屈、伸和外展。下肢须测试的肌组是髋关节屈、伸、内收和外展；膝关节屈、伸；踝关节背屈、跖屈、内翻、外翻；以及趾的屈、伸等。颈屈肌应在仰卧时测试；俯卧测试颈伸肌。最后检查脑神经所辖诸肌，如眼睑、控制眼球运动的眼外肌、面部上下表情肌、舌、腭等。所有肌组皆应测试两侧，最好是在对抗重力情况下测试。伸膝和屈髋应在坐位测试，屈膝应在俯卧位，外展则在侧卧时测试。如果不是在对抗重力的情况下测试，已达相当程度的肌软弱都可能失察。

肌力检查一般是采用英国医学研究理事会(MRC)提出的0～5级标准：

5—肌力正常
4—能对抗重力和阻力进行主动运动
3—能对抗重力进行主动运动
2—只能在无重力作用时进行主动运动
1—轻微肌收缩
0—无肌收缩

除以上手法测试外，还须注意肌肉**萎缩**及**肥大**现象。长期肌病时，肢体近端肌肉常已萎缩。但有些肌病时，特定肌组萎缩与这些肌肉严重软弱是相当的，亦为诊断线索。肩部损伤时，肩周诸肌可能萎缩。四头肌和前臂屈肌选择性萎缩，高度提示包涵体肌炎(inclusion body myositis)。远端肌病时，小腿前或后部可显示高度萎缩。有些肌强直性病变如先天性肌强直时，可能出现弥漫性肌肥大。另如淀粉样变性和结节病等类病变以及甲状腺功能减退性肌病时，亦可出现肌肥大。Duchenne型和Becker肌营养不良时的腓肠部肌肥大，一般都是假性肌肥大，系结缔组织和脂肪取代所致。局灶性肌肥大可能由于肿瘤或炎症性病变、异位骨化(ectopic ossification)或肌腱破裂，不同病因性局部神经缺失亦偶见。

肌腱挛缩(不同于代谢性肌病时的发作性肌肉挛缩)可见于很多长期肌病。但在发病早期即有挛缩，特别是发生在肘部时，可能提示Emery-Dreifuss营养不良和Bethlem肌病。

肌颤搐(muscle twitches)或肌纤维自发性收缩(fasciculation)可由视诊发现，但肌纤维自发收缩通常不是肌病表现，而是在神经缺失时出现，或为一良性病变。

注意观察病人从事功能性活动时的表现：步行(注意宽基鸭步及脊柱过度前凸，提示盆肌软弱)；从椅中、蹲位或就地席坐时起立情况(Gowers征)；上楼梯(注意是否需用上肢，这是下肢近端软弱时的另一体征)等。不能以足跟或足趾步行，可能分别为小腿远端前后肌肉软弱所致。观察病人说话和微笑时表现，确定是否存在面肌软弱。有无提示面下部肌肉软弱的所谓横笑(horizontal smile)？要求病人闭目时，是否不能完全闭眼，提示面上部肌肉软弱？上睑是否下垂，触及瞳孔(睑下垂)？是否说话带鼻音，提示腭肌受累？

此外，如病人诉述肌肉僵硬，检查者应试为诱导**肌强直**。可让病人紧握检查者手指，看他能否松开紧握的手指。还可以诊察槌直接叩击肌肉。注意徐缓的持续性收缩和迟发性弛缓。最易通过叩诊检查肌强直的肌肉是鱼际肌和腕或指伸肌。强烈随意性闭眼后，亦可观察面肌强直，因为此时患者已不能轻易睁眼。

一切可能为肌病的患者，神经系统检查的其他方面亦须关注，以肯定确未受累。如肌病时感觉检查应为正常。肌病早期反射一般仍存在。但进入晚期后，肌肉已极度软弱，反射即甚微弱或未能引出。上运动神经元损害病征(痉挛状态、伸跖反应、肌阵挛等)则只见于伴有中枢神经系统(CNS)疾病的肌病。

软弱类型

观察肌肉、肌力测试并对功能性活动进行观察后，就应试图将病人的肌肉软弱类形式纳入某一肌病中。肌肉软弱可大致分为以下6型：

1. 肌病时最常见的软弱形式是只限或主要见于上下肢近端肌肉，即所谓肢带性分布(limb girdle distribution)。颈部屈、伸诸肌亦可受累。这种形式的软弱，可见于很多遗传和获得性肌病，因此在诊断具体肌病时是特异性最低的。现在还不清楚何以多数肌病都易选择性累及近端肌肉。
2. 上肢(伸肌)或下肢(前、后肌组)远端软弱(表461-3)。肢体远端肌肉选择性软弱，更多是神经性病变的表现，很少是原发性肌病所致。如确定此型软弱是肌病而非神经病所致，则诊断为远端肌病是适当的。
3. 上肢肩周诸肌和下肢远端前部软弱的肩腓型(表461-3)。肩肌软弱常伴有肩部损伤。如再伴有面肌软弱，则高度提示面肩肱肌营养不良(facioscapulohumeral dystrophy)。肩腓综合征还可伴有其他遗传性肌病，如肩腓肌

营养不良、Emery-Dreifuss 营养不良、酸性麦芽糖酶缺乏以及某些先天性肌病等。

4. 上肢远端即前臂远端(腕和指屈肌)及下肢近端(膝伸肌〈四头肌〉)软弱型，此型软弱几乎为包涵体肌炎(inclusion body myositis)的特征。加之两侧软弱常不对称，也是多数肌病时罕见的。

5. 主要累及眼或咽肌(表461-4)。如有上睑下垂、眼肌麻痹而无复视、咽肌软弱等征，应想到眼咽肌营养不良(oculopharyngeal weakness)，特别是在中年或以后起病时。上睑下垂、眼肌麻痹而无明显咽肌受累，是很多线粒体肌病(mitochondrial myopathies)的特征。眼睑下垂、面肌软弱而无眼肌麻痹及咽肌软弱，是肌强直性营养不良的常见征象。因此眼或咽肌受累，可以提示特定肌病。眼或咽肌受累时，亦可有典型肢带性软弱发生。

6. 颈伸肌软弱为主。有些肌病时颈伸肌极度软弱而有"垂头综合征"(dropped head syndrome)之称(表340-5)。颈屈肌是否软弱则不定。颈伸肌软弱亦可见于肌病时，如伴有肢带型软弱的肌病。但颈伸肌软弱为主的情况，亦常见于另两种神经肌肉性疾病，即肌萎缩性侧索硬化(amyotropic lateral sclerosis)和重症肌无力(myasthenia gravis)。

表461-3

以远端肌软弱表现为主的肌病

迟发性成年起病型远端肌病1型(Welander型)
迟发性成年起病型远端肌病2型(Markesbery/Udd型)
早发性成年起病型远端肌病1型(Nonaka型)
早发性成年起病型远端肌病2型(Miyoshi型)
早发性成年起病型远端肌病3型(Laing型)
结蛋白肌病
面肩肱肌营养不良*
肩腓肌营养不良*
眼咽肌营养不良
Emery-Dreifuss 肩腓肌营养不良*
炎症性肌病
包涵体肌炎
代谢性肌病
脱支酶缺乏
酸性麦芽糖酶缺乏*
先天性肌病
线粒体肌病*
中心核肌病*
中央核性肌病

*可以肩腓形式出现的肌病。

表461-4

有睑下垂或眼肌麻痹的肌病

有睑下垂一般无眼肌麻痹的肌病
肌强直性营养不良
先天性肌病
中央核性肌病
线状体肌病
中心核肌病
结蛋白肌病
睑下垂并有眼肌麻痹的肌病
眼咽肌营养不良
眼咽远端肌病
线粒体肌病

以上6种肌病类型都有局限性，但在缩小鉴别诊断范围上还是有用的。除肌病外，神经肌肉性病变也可以上述软弱形式之一出现。如近端软弱程度大于远端，虽是肌病特征，但是获得性失髓鞘性神经病(Guillain-Barré 综合征〈GBS〉和慢性炎症性失髓鞘性多神经病〈CIDP〉)时，近端和远端肌肉常皆受累。但这样的神经病还能发现感觉和反射消失。神经肌肉接头传递病变如重症肌无力时的特征是：眼、咽和肢体近端软弱。但他们还会有复视、波动性软弱以及实验室检查方面的改变，可以作出正确诊断。肌肉、前角细胞、末梢神经和肌肉接头等病变时的临床鉴别要点归纳如表461-6。

伴随的脏器受累和系统性疾病

除肌肉外，脏器和组织受累情况亦可提供诊断线索。如营养不良病、肌强直性营养不良、Emery-Dreifuss 营养不良和某些类型的周期性麻痹时可伴有心脏病。结节病及酸性麦芽糖酶、脱支酶和肉碱缺乏时的肌病，可有肝肿大。肺本身受累可见于某些炎症性肌病和结节病。广泛性系统性病变迹象可能提示胶原

表461-5

常以颈伸肌软弱为主的肌病

孤立性颈伸肌病	肉碱缺乏
多肌炎	肌强直性营养不良
皮肌炎	先天性肌病
包涵体肌炎	甲状腺功能亢进

血管病、淀粉样变性、结节病、内分泌肌病及线粒体病等。

肌病的实验室检查

血清肌酶

横纹肌和心肌的肌浆中，**肌酸激酶**（CK）含量甚高。横纹肌中CK，以MM型同工酶为主，心肌中主要为MB，脑中主要为BB。横纹肌受累时，CK即可逸入血内。因此很多肌病时血清CK水平增高。但血清CK水平不高，不能否定肌病，特别是已发生严重肌萎缩的病人。再者，血清CK水平增高，也不一定表明病变主要即在肌肉。正常人剧烈随意运动后，CK水平增高亦可持续多日。全身性运动性癫痫发作及手足搐搦的非随意性持续肌收缩，亦可使CK水平增高。有些非洲人、肌肉质量大的人以及轻微肌肉损伤（如作肌电图）后，血清CK水平亦可超逾正常。此外，有些神经肌肉病如运动神经元病时，CK水平亦可增长5倍之多。但末梢神经病和神经肌肉接头病时，血清CK水平正常。

横纹肌损伤时可能释出的其他酶类还有天冬氨酸转氨酶（AST；SGOT）、谷丙转氨酶（ALT；SGPT）和乳酸脱氢酶（LDH）。但这些酶在肝中的浓度亦甚高。血清CK水平对肌病最为敏感，因此除CK外，很少再需检测其他酶类。肝病时AST和ALT增高，如在大规模生化筛检中发现增高，应再查CK，以确定酶源来自肌肉还是肝脏。炎症性肌病患者如以可能有肝毒作用的药物治疗，测定ALT及AST水平尚不足以说明问题，应再查肝特异酶：谷氨酰转移酶（GGT）。

CK同工酶对肌病检查一般作用不大。CK-MM水平增高是肌病特征，但肌病时CK-MB亦增高，并不表明有心脏病。

肌电图

肌电图（EMG）是神经肌肉系统的电生理检查（第423章），包括神经传导检查（NCS）和针刺肌电图。

EMG的基本原理是以记录装置检测神经或肌肉负电性移动波。NCS时，以电刺激神经除极，而由肌肉（运动NCS）或神经（感觉NCS）测定电活动。记录的运动和感觉电位，测定其振幅、潜伏期和传导速度。肌病时运动和感觉NCS一般结果正常，神经病时则常为异常。针刺EMG时，针电极（needle electrode）直接刺入肌肉。观察静息时和肌肉随意收缩时的电活动。针头记录的电位，可由屏幕观察，检查者还可听取改变。

静息时异常肌电图活动

正常人处于静息状态的肌肉应无电活动记录到。因此静息时电活动即属异常。单个肌纤维自发性节律性放电即**纤颤**（fibrillation）或**正性锐波**（positive sharp waves），发生在神经与其配置的肌肉联系中断时。纤颤更多见于神经病，但活动性肌病时亦可出现。由于纤颤是单个肌纤维放电，因此临床检查是不能发现的，只能由针刺EMG揭示。

肌强直（myotonia）是肌肉的自发性异常放电，见于某些肌病时，如肌强直性营养不良，先天性肌强直，周期性麻痹，酸性麦芽糖酶缺乏等。肌电图上肌强直表现为高频反复放电，振幅和频率自动增减，并有俯冲轰炸机或摩托车样声音。肌强直是肌膜激动所致肌纤维反复除极，提示为肌病。第3种自发电现象即复合性反复放电，一般为神经病所致，它与肌强直时不

表461-6

肌病与神经病的临床鉴别要点

	肌病	前角细胞病	末梢神经病	神经肌肉接头病
分布	常在近端，对称	远端，非对称性和延髓性	远端，对称性	眼外肌，延髓性，肢体近端
萎缩	早期轻度，晚期明显	早期明显	中度	无
自发性收缩	无	常有	有时有	无
反射	晚期消失	不定，可能亢进	早期消失	正常
疼痛	肌炎时弥漫性疼痛	无	不定，如有在远端	无
痛性痉挛	罕见	多见	偶有	无
感觉丧失	无	无	常有	无
血清CK	常增高	偶见微增	正常	正常

CK＝肌酸激酶。

同,起、止突然,频率和振幅亦无消长,听之有如凿岩锤声。

肌纤维自发性收缩(fasciculation)须与纤颤及肌强直鉴别。它是运动单位的自动放电,而运动单位是同一前角细胞控制下同一组化型肌纤维群,因而是由同一轴突进驻的。临床上表现为细小的肌颤搐或运动,电活动上自发性收缩是一组肌纤维非随意性除极产生的大振幅电位。虽然它不一定是神经肌肉病,很多神经肌肉情况正常的病人亦可有此改变,但运动神经元及神经病时是可能发生此症的。肌纤维自发性收缩的临床及电生理改变,都不是肌病特征。

肌电图活动与运动

病人从事随意性肌收缩时,可以检测单个**运动单位动作电位**(motor unit action potentials)。运动单位正常为三相电位,以肌电图针电极记录的正常运动单位,是由同一轴突配置的约10条以上肌纤维同时除极情形。分析单个运动单位的振幅、时程和时相数,同时关注随意性运动单位的放电率(firing rate)及募集(recruitment)类型。

有两种运动单位异常电活动,提示"神经病"性或"肌病"性改变。神经病性运动单位电位振幅增加(>5 mV),时间>10毫秒,并为多相性。在一定程度随意活动时,募集的运动单位甚少或无,是那些放电过快的单位($>15\sim20$ Hz)。这表明运动单位的缺失,残留单位放电频率代偿增加,即**募集减少**型改变。肌病性运动单位电位小,多相电位短促(<4毫秒)。肌病时轻微随意活动即可募集多个小运动单位。这种肌病型改变是由于运动单位数量虽正常,但每个单位的功能性肌纤维则为数甚少,故需更多单位才能产生一定程度的肌力。这些所谓神经病性和肌病性针刺肌电图形改变是一般而言的,很多神经缺失性病变能产生肌病性电位改变,同样,肌病时出现神经缺失型改变也屡见不鲜。此外,肌病患者的肌电图也可能是正常的。

但如针刺肌电图发现肌病性运动单位改变,则对肌病诊断也是有利的。针刺肌电图还可采取多份肌样。神经系统检查时发现的肌肉受累的临床表型,亦可由此协助确定。肌电图还能提示哪些肌肉近期或正在遭受损伤,从而引导活检取材部位。

肌肉活检

肌肉取样有开放和闭合式(针刺或冲击)方法。应选中度软弱的肌肉进行活检。高度软弱(MRC 2度以下)的肌肉,一般不宜用于活检。近期作过针刺肌电图的肌肉,活检常有误差。

肌肉活检有助于神经病和肌病证据的鉴定。神经病能引起神经缺失性萎缩,并有小角纤维、萎缩性纤维群以及神经再生而来的同一组化型纤维群和靶纤维。这些都是肌病时不会有的。典型肌病改变包括中央核、大型和小型肥大性圆纤维、分裂纤维以及纤维变性和再生等。炎症性肌病时,纤维间(有时是血管周围)肌内膜和肌束膜结缔组织中,出现单核性炎症细胞。肌束外周部分纤维萎缩(束周萎缩,perifascicular atrophy)是一种特定类型炎症性肌病(皮肌炎,dermatomyositis)的常见改变。任何长期存在的慢性肌病,都可使结缔组织和脂肪增生。如Gomori染色发现红纤维损坏,氧化染料显示各种异染型改变,即提示线粒体病。还有一些肌病酶染色显示以非特异性1型纤维为主。

电镜(EM)可以检查肌纤维超微结构。但多数肌病实无需电镜从事病理诊断,而且电镜发现的情况,也很少是有重要意义的。但对某些光学显微镜检查失常的病变,电镜检查亦甚重要,如先天性肌病(线杆状,中心核)、线粒体病等。

检查代谢性和线粒体性肌病时,可以部分肌样作生化分析,以确定具体酶缺陷。肌组织蛋白质印迹(Western blot)可用于某些肌肉蛋白(如肌强蛋白〈dystrophin〉)的测定。

分子遗传学检查

肌病中特异性分子遗传缺陷发现日多,分子遗传学检查对诊断和确定携带者都有重要作用。

其他检查

电解质、内分泌和免疫学检查,也是某些内科诊断所必需的。血清肌酐水平减低,就是反映肌肉质量(muscle mass)减少的实用指标。

疑为代谢性肌病时,常以**前臂运动试验**确定糖酵解酶通路有无缺陷,即在剧烈运动后,测定血清乳酸和氨水平。有些病变如磷酸化酶缺乏(McArdle病)时,运动后无血清乳酸水平增高的典型反应。

尿液分析可以发现肌红蛋白尿(myoglobinuria)。如尿检有血,但无红细胞可见,即应想到此症。

尿肌酐定量可以确定肌肉质量是否减少,但做此

表 461-7

神经病的病理分类

神经病(单纯感觉或单纯运动性)
感觉神经病(神经节病)
运动神经病(运动神经元病)
末梢(周围)神经病
髓磷脂或轴索病
运动性
感觉性
自主神经性
混合性(感觉+运动性,感觉+自主神经性)

检查时,患者须用无肉膳食,并须进行72小时以上测定。

影像检查包括计算体层摄影(CT)、磁共振成像(MRI)和超声。肌肉影像检查对肌病诊断意义不大。有些病人需作肌肉活检,但由神经系统检查及针刺肌电图,未能明确应选何肌进行活检,则影像检查可能仍有帮助。

神经病总论

末梢(或周围)神经系统(peripheral nervous system)有运动和感觉两种成分。感觉神经的细胞体(cell body)是背根神经节,运动神经是前角细胞。疾病可能发生在神经元的细胞体(神经元病),也可能是外突部分(末梢神经病)。累及前角细胞的神经元病,即为**运动神经元病**(motor neuron disease),而累及感觉细胞体的疾病又称为**神经节病**(ganglionopathies)。末梢神经大多是混合神经,既有感觉也有运动纤维。这些纤维可以分为3大类:大有髓神经,小有髓神经,小无髓神经。运动轴突一般都是大有髓纤维,传导很快(约每秒50米)。感觉纤维可能是3种中的任何一种。关节位置和震动刺激是由快速传导的直径大的感觉纤维向CNS传导的,而疼痛和温度刺激则是由传导速度较慢的较小纤维传导的。自主神经直径也小。末梢神经病的特征是感觉、运动或自主神经单独或联合功能障碍。大多数类型的末梢神经病都不止侵害一种类型的神经纤维。但末梢神经病仍可大致分为主要累及髓磷脂的髓磷脂病(myelinopathies)和主要累及轴突的即轴索病(axonopathies)。

神经元病(neuronopathies)和末梢神经病的临床和电生理表现各异(表461-6)。面对神经病变,临床医师的检查目标是要明确以下3点:(1)是什么损害(表461-7);(2)损害原因是什么(表461-8);(3)应给予什么治疗。

为了达到这些目的:确定疾病部位、病因和(可能时)治疗方法,就要综合病史、神经系统检查和各种实验室检查资料。在收集这些资料的同时,还要提出6个关键性问题(表461-9)。回答了这6个关键问

表 461-8

神经病的病因

获得性
代谢状态失常
糖尿病
与肾病有关的神经病
维生素缺乏状态(如维生素 B_{12} 缺乏)
原发性淀粉样变性
免疫介导性
Guillain-Barré 综合征
慢性失髓鞘性多神经病(CIPD)
血管炎
与单克隆抗体有关的神经病
神经丛炎——颈丛和腰骶丛
多灶性运动性神经病
感染性
带状疱疹
麻风,Lyme 病,HIV 感染,结节病
癌相关性
淋巴瘤,骨髓瘤,癌症性
癌旁性亚急性感觉神经病
药物或毒素
化学治疗诱发性
其他药物
重金属和工业毒素
机械性或压迫性
神经根病
单支神经病
病因不明
隐原性感觉和感觉运动性神经病
肌萎缩性侧索硬化
遗传性
遗传性运动感觉神经病(Charocot-Marie-Tooth 病)
遗传性神经病及压迫性麻痹素质
家族性臂丛病
家族性淀粉样变性
卟啉病
其他罕见末梢神经病(Fabry 病,异染性脑白质营养不良,肾上腺脑白质营养不良,Refsum 病等)
运动神经元病
脊髓性肌萎缩
家族性肌萎缩性侧索硬化
X 连锁延髓脊髓性肌萎缩

表 461-9

神经病诊断的6个关键问题

1. 何系受累?
    - 运动,感觉,自主神经,或联合性
2. 无力如何分布?
    - 只限远端还是近端+远端
    - 局灶性或非对称性还是对称性
3. 感觉受累性质如何?
    - 剧痛,烧灼样刀刺样痛
    - 重度本体感觉缺失
4. 是否有上运动神经元受累表现?
    - 无感觉缺失
    - 有感觉缺失
5. 病变如何发展?
    - 急性(数日至4周)
    - 亚急性(4~8周)
    - 慢性(>8周)
    - 过去事项,药物,毒素
6. 有遗传性神经病证据吗?
    - 神经病家族史
    - 虽有感觉病征,但无感觉症状

题,就能把病人归入到不同的临床类别(表461-10)。虽然糖尿病引起的神经病,可能是最常见的末梢神经病,但获得性髓鞘脱失性和遗传性病变也占很大部分。还有约1/4病人未发现病因。这些病人一般都是感觉性多神经病,即所谓隐原性感觉性多神经病(CSPN)。

病史和体检:6个关键问题

1. 何系受累?

要注意确定病人症状和体征,是单纯运动、感觉还是二系兼有?如果病人只感觉无力,而无任何感觉缺失迹象,则最可能的诊断是运动神经元病(motor neuronopathy)。大多数成年起病的运动神经元病,有上、下运动神经元功能失常征,应考虑肌萎缩性侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis;ALS)(第447章)。可以单纯运动症状出现的神经病见表461-11。虽然有些末梢神经病也可能只有运动症状,但神经检查时一般还会有些感觉受累征象。

有些末梢神经病还有自主神经系统功能失常的证据(表461-12)。自主神经受累的症状是:屡发晕厥或立位头昏眼花,不耐热,大小便或性功能失常等。患者一般都有立位血压下降而心率则无适当提高。如无糖尿病,自主神经功能失常应想到淀粉样多神经病(amyloid polyneuropathy)的可能。罕见情况下,特发性泛发性自主神经功能失常综合征(idiopathic pandysautonomic syndrome)可能是末梢神经病的唯一表现,别无其他运动或感觉障碍出现。

表 461-10

神经病类型

1类:　对称性近端和远端无力并有感觉缺失
考虑:炎症性失髓鞘性多神经病(Guillain-Barré综合征和慢性炎症性失髓鞘性多神经病)

2类:　对称性远端感觉缺失,伴有或未伴有远端无力
考虑:隐原性感觉性多神经病(CSPN);代谢病;药物;毒素;遗传性(Charcot-Marie-Tooth综合征;淀粉样变性;其他)

3类:　非对称性远端无力并有感觉缺失
多神经性
考虑:血管炎;遗传性神经病并易致压迫性麻痹(HNPP);感染性(麻风,结节病,Lyme病,HIV感染)
单支神经或区域性
考虑:压迫性单支神经病及神经根病

4类:　非对称性近端和远端无力并有感觉缺失
考虑:糖尿病性多神经根病或神经丛病;脑膜癌症或淋巴瘤;特发性;遗传性(HNPP,家族性)

5类:　非对称性远端无力,无感觉缺失
有上运动神经元改变
考虑:上运动神经元病
无上运动神经元改变
考虑:进行性肌萎缩;多灶性运动神经病;多灶性获得性运动性轴索病(MMMA),幼年性单肢肌营养不良

6类:　对称性感觉缺失,远端反射消失,并有上运动神经元改变
考虑:维生素B_{12}缺乏及其他病因性联合性系统变性和末梢神经病

7类:　对称性无力,无感觉缺失
近端和远端无力
考虑:脊髓肌萎缩
远端无力
考虑:遗传性运动神经病("远端"脊髓肌萎缩)

8类:　非对称性本体感觉缺失但无无力
考虑:感觉神经病(神经节病)(表461-15)

9类:　自主神经症状和病征
考虑:自主神经功能失常有关的神经病(表461-12)

表 461-11

就诊时可能只有运动症状的神经病

运动神经元病	铅中毒*
多灶性运动神经病	急性卟啉病*
Guillain-Barré 综合征*	遗传性运动感觉性神经病（Charcot-Morie-Tooth 病）*
慢性炎症性失髓鞘性多神经病	

*检查时常有感觉病征。

2. 无力如何分布?

无力分布情况有助于诊断。这里要注意两个问题:(1)只是肢体远端无力,还是近端、远端都感到无力?(2)无力是局灶性、非对称性还是对称性的?如发现是近端和远端肌群的对称性无力,则是获得性免疫性失髓鞘性多神经病的典型表现,有急性(GBS)和慢性(CIDP)两种。近端肌肉无力的病人,诉述抬臂刷牙或梳头困难,上楼和从椅中起立也感困难。检查时要特别注意除手、足近端肌群受累外,是否还有面、颈、肩、髋等处无力?发现一位以运动和感觉症状前来就诊的病人,有对称性近端和远端无力的重要性,真是怎么强调也不算过分,因为据此就能确定:可能是一种可治性重要疾病:获得性失髓鞘性神经病,如急性或慢性炎症性失髓鞘性多神经病等。

非对称性或局灶性无力,也能使诊断范围缩小(表 461-13)。有些神经病是以一侧下肢无力出现。如无感觉症状和体征。患者的无痛性垂足征已历数周或数月,则最可能的诊断当是运动神经元病。以一侧下肢亚急性或急性感觉与运动症状出现的病人,须考虑腰骶神经根病,神经丛病,血管炎,压迫性单支神经病等。与此相似,如果临床表现是一臂或一手的单纯运动性无力,则主要考虑运动神经元病。如还有感觉症状,则须想到颈神经根病,臂丛病,单支神经病等的可能。一般说来,累及整个肢体的单侧感觉症状(近端和远端,颈 5～胸 1 或腰 2～骶 1),提示多神经根病和神经丛病(颈或腰骶丛)。如果非对称性感觉运动性症状只限于远端末梢神经,则一般是考虑单支神经病或多发性单支神经病(mononeuropathy multiplex)。

表 461-12

累及自主神经系统的末梢神经病

糖尿病
淀粉样变性(家族性和获得性)
Guillain-Barré 综合征
长春新碱诱导性
卟啉病
HIV 相关性自主神经病
特发性泛发性自主神经功能紊乱

表 461-13

能引起非对称性或局灶性无力的神经病

运动神经元病
- 肌萎缩性侧索硬化

神经根病:颈或腰骶神经根
- 骨关节炎所致神经根受压
- 椎间盘脱出所致神经根受压
- 带状疱疹局灶性轻麻痹(皮疹处)
- 脑膜癌症和淋巴瘤病

神经丛病:臂丛或腰骶丛
- 免疫介导性或特发性(主要为臂丛)
- 肿瘤浸润
- 糖尿病性神经根神经丛病(主要为腰骶丛)
- 家族性臂丛神经病
- 遗传性神经病,易致压迫性麻痹

多发性单支神经病,由于:
- 血管炎
- 多灶性运动性神经病
- 获得性多灶性髓鞘脱失性感觉与运动性神经病
- Lyme 病
- 结节病
- 麻风
- HIV 感染
- 遗传性神经病,易致压迫性麻痹

压迫性或围困性单支神经病
- 正中神经病
- 尺神经病
- 腓神经病

3. 感觉受累性质如何?

了解末梢神经病史时,要注意确定是否有感觉丧

表 461-14

疼痛相关的末梢神经病

隐原性感觉或感觉运动性神经病
糖尿病
血管炎
Guillain-Barré 综合征(GBS)
淀粉样变性
中毒性(砷,铊)
HIV 相关性远端对称性多神经病
Fabry 病

表 461-15

感觉神经病(神经节病)原因

癌(癌旁性)	顺铂
Sjögren 综合征	维生素 B_6 中毒
特发性感觉神经病	HIV 相关性感觉神经病

失(麻木)、感觉改变(麻刺感)或疼痛。有时病人可能感到很难区分令人不适的麻刺感(感觉迟钝)和疼痛。神经病性疼痛是烧灼性钝痛,境界不很清晰(特发性疼痛),可能是由多形性 C 纤维伤害感受器(polymodal C nociceptor fibers)传递的,也可能是 Aδ 纤维传递的撕裂性锐痛(精辨性疼痛,epicritic pain)。

病人诉述的麻木和神经病性疼痛类型虽是感觉受累症状,但对特异性病因诊断一般帮助不是很大,因为很多末梢神经病都能发生这样的症状。但是也有两种感觉症候,对诊断可能有助:如果病人的症状之一是剧痛,就须考虑某些末梢神经病,特别是隐原性感觉性多神经病(CSPN)和糖尿病性神经病(表 461-14)。此外,末梢神经血管炎和 Guillain-Barré 综合征(GBS)所致疼痛性末梢神经病也是必须注意识别的,因为它们是可治病。血管炎性神经时的疼痛一般是在受累最重的肢体远端,非对称性,但有些 GBS 病有剧烈背痛,并有肢体对称性麻木和感觉异常。另一种是糖尿病性神经病的疼痛,为腰骶神经根神经丛病(lumbosacral radiculoplexopathy)(亦称糖尿病性肌萎缩〈diabetic amyotrophy〉),患者可能以突发性背、髋、股痛出现,数日或数月后,再感软弱。

还有一种重要感觉异常,也能使鉴别诊断的范围大为缩小,即本体感觉(proprioception)的严重缺失。这个症候有时很难从病史叙述中提供,而是反映为失去平衡,特别是在黑暗中,肢体运用不协调,或有提示平衡障碍的症状。如果神经系统检查发现本体感觉的非对称性严重缺失,震动感丧失也很明显,尽管肌力正常,仍应考虑感觉性神经病(即神经节病)(表 461-15)。除本体感觉和震动感严重缺失外,感觉性神经元病一般都有广泛性感觉模式缺失,包括患肢轻触觉,疼痛,温度觉等。本体和震动感严重缺失,也可能是后柱损害所致,如维生素 B_{12} 缺乏所致联合性系统变性(combined system degeneration)等。但是脊髓后柱病(posterior column myelopathy)一般是对称的,病情也不像多数真性背根神经节缺失时那样重,并常伴有上运动神经元病征。

4. 是否有上运动神经元受累表现?

有提示下运动神经元病变症候而无感觉缺失的病人,如同时还有上运动神经元病征,即为肌萎缩性侧索硬化的特征(第 447 章)。反之,如果病人以提示远端感觉神经病的对称性远端感觉症候出现,同时还有对称性上运动神经元受累证据,就应考虑联合性系统变性合并神经病,最常见的病因就是维生素 B_{12} 缺乏(第 458 章),但其他病因性联合系统变性合并神经病也须考虑,如 HIV 感染,严重肝病,肾上腺脊髓神经病(adrenomyeloneuropathy)等。

5. 病变如何发展?

要确定症状和病征的起始、经历时间和演变情况,是急性(数日至 4 周)、亚急性(4 ~ 8 周)还是慢性(>8 周)的? 是单相进行性或复发性吗? 以急性和亚急性方式出现的神经病有 GBS,血管炎,糖尿病性腰骶神经根神经丛病等。复发性病程则可见于 CIDP和卟啉病。还有一点很重要,即了解以前或当前感染、内科病和用药情况,包括非处方药如维生素 B_6、饮酒、膳食习惯等。

6. 有遗传性神经病证据吗?

面对发展极为缓慢已历多年的进行性远端软弱病人,要特别注意家族史,了解直系亲属中,有无足畸形。此外,复发性压迫性单支神经病也可能提示为易致压迫性麻痹的遗传体质。检查时要注意足弓和足趾畸形(足弓高或低平,锤状趾),有无脊柱侧弯(scoliosis)。有些病例对家属进行神经和电生理检查,也有帮助。

神经病识别途径

通过以上病史和神经系统检查,对 6 个关键问题得到答案后,就可按感觉和运动受累及病征分布情况,把神经病归纳为几种相关类别(表 461-10),每一类别的鉴别诊断都很有限。最终诊断还须考虑其他线索,如发展过程,有无其他病变,家族史,实验室检查资料等,这些都应在鉴别诊断的提示下进行。

表 461-16

轴索变性与节段性髓鞘脱失的电生理检查特征

	轴索变性	节段性髓鞘脱失
运动神经传导检查		
CMAP 振幅	减低	正常(传导阻滞时例外)
远端潜伏期	正常	延长
传导速度	正常	徐缓
传导阻滞	无	有
暂时性弥漫	无	有
F 波	正常	延长或无
H 反射	正常	延长或无
感觉神经传导检查		
SNAP 振幅	减低	正常
远端潜伏期	正常	延长
传导速度	正常	徐缓
针刺 EMG		
自发性活性		
肌纤维震颤	存在	无
肌束震颤	存在	无
随意运动单位电位		
募集	减低	减低
形态	长期或多相	正常

CMAP = 复合性运动动作电位;SNAP = 感觉神经动作电位。

电生理检查资料

疑为末梢神经病时的电生理检查包括神经传导检查(NCS)和针刺肌电图(EMG)。电生理检查资料使由病史和体检提示的神经病类别,又能得到进一步支持或否定。从而证实它是单支神经病,多发性单支神经病,神经根病,神经丛病,还是广泛性多神经病。同样,病变是否只是涉及感觉神经,运动神经,还是二者都已受累,也能确定。此外,电生理检查还有助于轴索病与髓磷脂病的鉴别。

区分轴索变性和节段性髓鞘脱失所致神经病的基本电生理检查情况见表 461-16。一般说来,电波振幅低,远端潜伏期,传导速度和晚期电位相对保存,针刺 EMG 为肌纤维震颤等,符合轴索神经病。反之,如传导速度慢,远端潜伏期和晚期电位延长,而振幅相对保存(除非有传导阻滞),暂时性弥散(temporal dispersion),针刺 EMG 上无肌纤维震颤,则是单纯性失髓鞘性神经病的典型表现。

神经活检所见

须作神经活检诊断的神经病为数不多(表 461-17)。自从可用于 CMT-IA,HNPP,家族性淀粉样变性等的简易分子遗传学血液检查推出以来,已不像过去那样强调作为这些病变典型改变的神经活检了。感染性神经病如麻风(leprosy),检查皮肤中抗酸杆菌的诊断方法也比神经活检容易。

神经活检最宜用于末梢神经血管炎的诊断,因为这是一种可治病变,血管炎的诊断须由组织学检查证实。最常用于取样活检的是腓肠神经,但腓浅神经也可用于活检。取样时要有一些周邻肌肉,以利血管炎症的发现。

其他实验室检查

神经病患者需要常规检查的血检项目为数也不很多(表 461-18)。高度怀疑某些特定神经病时,还须加做另一些检查项目。对维生素 B_{12}处于边缘性水平(200~300 pg/mL)的病人,检查血或尿的甲基丙二酸(methylmalonic acid)和同型半胱氨酸(homocysteine)水平即很有用。一切以末梢神经病待查转来的病人,检查单克隆抗体皆不可少。单由血清蛋白电泳,是不能检出所有单克隆丙球病(monoclonal gammopathy)的,所有神经病者还须作免疫固定电泳(immunofixation electrophoresis)。末梢神经病和运动神经元病患者中,约 5%~10% 血清中有一种单克隆蛋白。发现单克隆蛋白,就要追查潜在的淋巴增生症如多发性骨髓瘤(multiple myeloma),骨硬化性骨髓瘤

表 461-17

神经活检可能有助诊断的末梢神经病

获得性疾病
- 血管炎*
- 结节病*
- 淀粉样变性:获得性
- 慢性炎症性失髓鞘性多神经病
- 有IgM 单克隆抗体和髓磷脂相关性糖蛋白抗体的神经病
- 麻风
- 肿瘤浸润*

遗传性疾病
- Charcot-Marie-Tooth 病 1A,1B,3 型
- 易致压迫性麻痹的遗传性神经病(腊肠样神经病)
- 淀粉样变性:遗传性
- 巨轴突性神经病
- 异染性脑白质营养不良*
- 葡聚糖小体神经病*
- Refsum 病

*诊断必须活检。

表 461-18

神经病患者实用血检查项目

病因不明神经病患者大多须查项目
全血细胞计数和血沉
SMA 20
血清蛋白电泳和免疫结合电泳
维生素 B_{12} 水平
根据临床需要选择的检查项目
葡萄糖耐量试验
甲基丙二酸和同型半胱氨酸
抗内因子或壁细胞抗体
血清胃泌素
血红蛋白 AIC
VDRL(或 RPR)及 FTA-ABS(或 MHA-TP)
甲状腺功能试验
肌酸激酶*
甲状旁腺激素*
抗核抗体(包括 SS-A 和 SS-B)
类风湿因子
抗神经元核抗体 1 型抗体(ANNA-1 或抗 Ha 抗体)
lyme 抗体
HIV 抗体
髓磷脂相关性糖蛋白(MAG)抗体
GM1 抗体,GQ16 抗体
血(和尿)重金属
分子遗传学检查 CMT 1A 和 1B,易致压迫性麻痹的遗传性神经病(HNPP),家族性淀粉样多神经病

* 主要用于疑为运动神经元病的患者。

(osteosclerotic myeloma),原发性(不是遗传性)淀粉样变性,淋巴瘤,白血病,冷球蛋白症(cryoglobulinemia),Waldenström 巨球蛋白血症(第 196 章)等。但是多数单克隆丙球病和末梢神经病或运动神经元病患者,都未检出淋巴增生症,故被列为"单克隆丙球病,病因待查"(MGUS)。经查,这些单克隆蛋白可能是与末梢神经髓磷脂相关糖蛋白(MAG)上特异抗原结合的,都是有 IgM MGUS 的病人。

除 MAG 抗体外,还有一些与末梢神经糖脂有关的抗体,试材现在已有商品供应。在特定临床情况下,需要开出各种抗体检查。如多灶性运动神经病患者,常有 GM_1 抗体。Miller Fisher 综合征 GBS 变异型病人,大多有 GQ1b 抗体。瘤旁(paraneoplastic)感觉神经病(神经节病;第 188 章)时血清几乎都有抗 Hu 抗体。

脑脊液

测定脑脊液(CSF)中蛋白量,对疑为失髓鞘性神经病甚为重要。急性和慢性炎症性失髓鞘性多神经病时,90% 以上病人 CSF 蛋白量都增高,但 CSF 细胞数常仍正常。除 GBS 和 CIDP 外,CSF 分析很少用于诊断。糖尿病性神经病特别是多神经根神经丛病时,CSF 蛋白明显增高,但癌症或淋巴瘤病所致多神经根病,CSF 细胞学检查即甚必要。

推荐阅读

肌肉和神经病电生理

Dumitru D, Amato A, Zwarts M. Electrodiagnosic Medicine. 2nd ed. Philadelphia: Hanley & Belfus, 2002.
医用电诊断学专著,包括在神经肌肉疾病诊断中的应用。

肌病

Carpenter S, Karpati G. Pathology of Skeletal Muscle. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 2001.
横纹肌病理学专著,号称肌肉组织病理学"圣经"。

Karpati G, Hiltan-Jones D, Griggs RC (eds). Disorders of Voluntary muscle. 7th ed. Edinburgh: Churchill Livingston 2001.
随意肌病专著。

神经病

Mendell JR, Kissel JT, Cornblath DR. Diagnosis and Management of Peripheral Nerve Disorders. Oxford, Oxford Uiversity Press, 2001.
末梢神经病的诊断和处理专著,强调临床和神经活检所见。

Wolfe GI, Baker NS, Amato AA, et al. Chronic cryptogenic sensory polyneuropathy (CSPN): Clinical and electrophysiologic characteristics. Arch Neurol, 1999, 56: 540 – 547.
慢性隐原性感觉性多神经病的临床和电生理表现,复习这种相当常见神经病的大量临床经验。

(王贤才 译;宁敏磊,黄丽丽 校)

第 462 章
末梢神经病

John W. Griffin

病理生理

有髓纤维的正常功能，有赖于轴突和髓鞘（myelin sheath）的完整性。神经动作电位（action potentials）在Ranvier结（结间段，internodal segment）间跳跃，这种快速的跳跃传导（saltatory conduction）即有赖于髓鞘的绝缘性。最简单的神经损伤类型就是轴突横断。横断部位远端的轴突变性，近端轴突仍能生存并能再生。随着轴突的变性，远端髓鞘也破裂、消失。轴突可因局灶性神经损伤而发生变性，如严重受压和局灶性神经损伤时。对称性多神经病（symmetrical polyneuropathies）时的基础病变一般都是进展缓慢的轴突变性，首先是长神经纤维末端受累。随着时间的推移，变性向长纤维近端部分推进，较短纤维亦被累及。这就是很多代谢性、中毒性和遗传性病因时的**远端轴突变性**（distal axonal degeneration）或**向心性坏死**（dying back）。临床上表现为踝部腱反射的早期消失和软弱，后者一般累及足固有肌、趾伸肌和踝部背屈肌；以上运动病征还伴有长纤维的感觉性改变，亦以远端突出，如足趾的震动觉。随着病情的发展，手亦有类似征象，并可向近端小腿及臂部推进。由此引起的感觉缺失型改变，即通常所称袜套及手套型改变（stocking-and-glove pattern）。轴突变性的恢复，须赖神经再生，而这是一种相当缓渐的过程。

末梢神经**髓鞘脱失**（demyelination）即使只在一处发生，亦可使传导受到阻滞，发生与轴突变性后的类似功能改变。但与通过再生的修复不同，通过再髓鞘化（remyelination）的修复十分迅速。自身免疫机制对髓鞘的破坏，见于**炎症性髓鞘脱失性神经病**（inflammatory demyelinating neuropathies）和某些伴有异常蛋白血症（paraproteinemia）的神经病。髓磷脂（myelin）遗传性病变是另一大类髓鞘脱失病，这方面的不常见病因有某些中毒性、机械性和物理性神经损伤。它们几乎都是发生单纯髓鞘脱失，但很多神经病是既有轴突变性也有髓鞘脱失的。这种混合性病理改变也说明轴突与形成髓磷脂的Schwann细胞是相互依赖的。

单由临床表现，很难确定病人的末梢神经损伤是以轴突还是以髓鞘脱失性改变为主。电诊断试验如神经传导测试和肌电图，可以检测轴突损失与髓鞘脱失的相对影响（第423章，第461章）。神经传导测试是对神经进行逐一刺激，电极分置二处，一在近端，一在远端，测定二者间动作电位的传导速度。还可测定感觉和运动神经的诱发电位振幅。轴突变性时诱发动作电位振幅减低程度，一般甚于传导速度的减低幅度；髓鞘脱失时则以传导速度减低更为突出。

免疫性神经病

GUILLAIN-BARRÉ 综合征
（急性炎症性脱髓鞘性多神经病）

Guillain-Barré综合征一般以一个以上肢体软弱或麻痹（常为对称性）为特征，并有腱反射消失及脑脊液中蛋白增加而无细胞数增多。自脊髓灰质炎疫苗问世以来，Guillain-Barré综合征（GBS）在世界各地都已成为急性弛缓性麻痹的最常见病因。很多GBS病例的病理基础已发现为脊神经根和末梢神经的淋巴细胞浸润，并有巨噬细胞介导的髓鞘脱失和不同程度的继发性轴突变性，据此GBS与**急性炎症性脱髓鞘性多神经病**（acute inflammatory demyelinating polyneuropathy；AIDP）几乎为同义语（表462-1）。现在看来，似仍以保留GBS的术语为宜，因为有一点已越来越清楚，即北美和欧洲小部分病例和其他地区特别是

发展中国家的大部分病例,是以非炎症性急性轴突变性为特征的。他们的临床表现并无不同,脑脊液改变也相似,被称为轴突型GBS。

GBS几乎可肯定为免疫性病变。约60%病例是在某种类型的感染性疾病后发生的。最明确的前驱性病变如空肠弯曲菌(第327章)、传染性单核细胞增多症(第371章)、巨细胞病毒(第370章)、疱疹病毒(第369章)和支原体(第340章)等感染。空肠弯曲菌常与较重"轴突"型病例有关,很可能是使免疫系统对细菌与末梢神经共同抗原致敏。

临床表现

起始症状常为足麻和针刺感,并可伴有下背部钝痛。通常在症状初现后数小时至数日内,出现软弱。一般以下肢最为突出,但臂及颅肌亦可首先受累。腱反射早期丧失,甚至肌力尚存区亦可如此。由于脊神经根一般受累最重,故短神经(轴、肋间和脑神经)和长神经皆可受累。软弱症状不断加重,不出30日(一般为14日)达到高峰。有时病情发展惊人,数日甚至数小时内,关键功能如呼吸即可丧失。

GBS对生命的威胁,是由于它可能发生呼吸衰竭及咽下困难、自主神经调节失常。过去死亡率达15%。在现代重症监护和治疗(见下文)条件下,死亡率已减至约2%。处理首先是要及早作出准确诊断。为此就诊时须对此症具有高度警惕性。没有一项实验室检查对GBS堪称特异性,但周密的电诊断测试,至少对本病早期的轻微改变一般都能发现。脑脊液蛋白水平增高虽为典型改变,但一般要到1周后才会出现,而不是在诊断可能尚未肯定的最初数日内。最早期的鉴别诊断须包括非神经性病变如脊髓病(横贯性脊髓炎;第448章)以及急性神经肌肉接头疾病(第464章)或肌病(第463章)。

治疗

由于病情可能迅速恶化,疑为GBS的患者一般应住院观察。监护内容包括生命体征和吞咽能力。在呼吸能力减低、自主神经调控失常及干咳所致疲惫发展至危急状态前,即应安排重症监护和气管插管。这样的早期干预,可使生命危机大致得以防止。GBS死亡率减低,主要即得益于现代的重症监护体系。

两种治疗可能使病人获益。**血浆置换**(除血浆法)(plasmapheresis)即清除病人血浆中白蛋白,是最先证明能使恢复期缩短的疗法。[1]输注大剂量**人免疫球蛋白**(human immunoglobulin)亦可受惠。[1,2]以上疗法同样有效,但联合应用,并无累加效益。首选何法治疗,要因人制宜。如病人可供输注的静脉渠道有限,丙种球蛋白(gamma globulin)应用较为便易。单用皮质激素则无功效。

让病人充分了解GBS有可能迅速恶化,而总的预后仍甚乐观,也是早期治疗中的重要内容。虽然病人尚能呼吸和说话,仍应让病人学会通过语言交流系统(communication system),与护士及家属沟通,以便插

表462-1

GUILLAIN-BARRÉ综合征和有关免疫性神经病

疾病	类型	临床特征	病理生理	治疗
Guillain-Barré综合征(GBS)	急性炎症性失髓鞘性多神经病	急性起病,以运动性改变为主	髓鞘脱失,淋巴细胞浸润	血浆置换,静脉注射免疫球蛋白(IVIg);单用皮质激素无效
	Fisher综合征	急性起病,共济失调,眼肌轻瘫,反射缺失	抗神经节苷脂GQ1b抗体	(可考虑)血浆置换或IVIg
	轴突型GBS	运动-感觉性或纯运动型	非炎症性轴突变性为主;与前驱性空肠弯曲菌感染有高度相关性	(可考虑)血浆置换或IVIg
慢性炎症性失髓鞘性多神经病(CIDP)		起病较慢,软弱及感觉缺失,可能复发	广泛性髓鞘脱失和再髓鞘化,继发性轴突丧失,可伴有单克隆性丙球病	皮质激素,血浆置换,IVIg
多灶性运动神经病		各神经逐一受累,几乎均为运动性	运动纤维局灶性髓鞘脱失	IVIg或细胞毒性药物(皮质激素及血浆置换无效)

管及呼吸支持时仍能表达意愿。

GBS 预后视病人年龄、病情轻重和轴突变性超逾髓鞘脱失程度而异。需要呼吸支持的中年病人,如早期进行血浆置换,一般可在 3 月后恢复步行(未作血浆置换者须经 6 月)。实际上很多病人的恢复远快于此。如再复发,仍应以血浆置换或丙种球蛋白治疗。

慢性炎症性失髓鞘性神经病

慢性炎症性失髓鞘性神经病(chronic inflammatory demyelinating neuropathy; CIDP)有时称为慢性 GBS,临床、病理和实验室改变,皆与急性 GBS 相似。差异主要是在时间过程和无前驱性病变。但从治疗收效不同看来,具体免疫发病机制可能也是不同的。

临床表现

CIDP 可在任何年龄发生。通常是从下肢开始的发展徐缓的软弱、广泛性反射缺失和检查时大纤维(震动觉)感觉缺失。发展较快的 CIDP,与 GBS 区别即有随意性。一般说来,急性 GBS 病人约在 4 周内发展至极致,而 CIDP 病人则需时更长。神经传导检查以髓鞘脱失性改变为主,脑脊液中蛋白含量增多,皆有助于诊断。

治疗

盲试证明 CIDP 与 GBS 不同,单用皮质激素亦可收效。有些 CIDP 病人血浆置换及丙球静注皆有功效。多数病例皆首选皮质激素治疗,可用最低有效量以取得和保持适当效验。血浆置换虽简便安全,但为保持疗效,一般数周须重复一次,费用不菲。虽然如此,如皮质激素治疗无效,或所需激素剂量碍难接受或因副作用不宜选用的病例,血浆置换仍不失为一治疗良策。

多灶性运动性神经病

多灶性运动性神经病(multifocal motor neuropathy)是一种罕见的相关病变,为"纯运动型"多发性单神经病("pure motor" multiple mononeuropanthy)。如病人可能诉述一侧垂腕(尺神经受累)后继以对侧足下垂(腓神经受累)。软弱区外还可发现腱反射消失,但即使软弱肢体感觉检查亦属正常。病理改变与 CIDP 相似,亦为炎症性髓鞘脱失,但为高度局灶性,感觉纤维则基本正常。电诊断的典型改变为**传导阻滞**(conduction block),反映局灶性髓鞘脱失。脑脊液蛋白一般正常。约 70% 病例血清抗 GM 神经节苷脂抗体明显增高,虽非特异性,亦有助于诊断。多灶性运动神经病值得关注,是因为它可能与凶兆更甚的病变如肌萎缩性侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis)混淆,而多灶性运动神经病在免疫球蛋白静注或细胞毒性药物治疗下,收效甚佳。惟血浆置换及皮质激素治疗则皆无效。

与单克隆丙球病有关的神经病

有些单克隆丙种球蛋白病(monoclonal gammopathies),包括良性和骨髓瘤型的(第 196 章),亦可发生末梢神经病。IgM、IgG、IgA 等型单克隆蛋白,都与神经病有关。如有些 IgM 单克隆蛋白与一种特异性 Schwann 细胞蛋白即**髓磷脂相关性糖蛋白**(MAG)上的糖反应。单克隆蛋白还能插入髓磷脂片,引起不同的病理特征,相邻髓磷脂片间距异常拉大,终致髓鞘脱失。被动转移病人的单克隆 IgG 给实验动物(小鸡),可以再现神经病。还已发现几种可与特异性异常蛋白反应的神经表位(epitopes)。但 IgG 和 IgA 单克隆蛋白损伤神经的机制现仍未详。

临床表现

临床表现不一。与"抗 MAG"反应的 IgM 单克隆抗体引起的神经病,一般以大纤维性感觉缺失和感觉性共济失调为主,并有轻度软弱。电诊断测试为髓鞘脱失,但尚伴有神经纤维缺失。有些 IgM 单克隆蛋白病人,临床表现不同,可有硬皮病样皮肤改变、肝肿大、内分泌异常和神经病(即所谓 POEMS 综合征,见下文)等症候。有些单克隆蛋白病人,临床表现与 CIDP 相同,还有些则以远端轴突变性为主。

但发现单克隆蛋白,不一定表明该蛋白即为神经病的病因。神经病患者的单克隆蛋白大多属于意义不明的单克隆性丙球病(monoclonal gammopathy;第 196 章),或称良性单克隆性丙球病,因为在它出现时,尚无多发性骨髓瘤证据。这样的单克隆蛋白发生率,是随年龄增长而增多的。特别是对年龄较老的病

人,在考虑副蛋白所致神经病前,须先排除其他原因所致神经病,如糖尿病、酒精中毒等。

出现副蛋白(paraproteins)和神经病的人,要注意检查以下3种病变:(1)与孤立性浆细胞瘤(常为骨硬化性)有特殊相关性的神经病。骨硬化性骨髓瘤(osteosclerotic myeloma)与POEMS综合征(多神经病〈Polyneuropathy〉、脏器肿大〈Organomegaly〉、内分泌病〈Endocrinopathy;如多毛症、睾丸萎缩等〉、单克隆IgM抗体〈Monoclonal IgM protein〉和皮肤色素沉着〈skin pigmentation〉)有高度相关性。故有单克隆蛋白和神经病的患者,骨放射线检查必不可少;(2)冷球蛋白血症(cryoglobulinemia)无论有无单克隆丙球病,皆能引起神经病,应予除外;(3)单克隆蛋白可使淀粉样物沉积于神经,间接引起神经病。淀粉样物沉积与尿中轻链排出尤为有关。故如有淀粉样变性(amyloidosis;第290章)的明显神经改变,常提示淀粉样物神经病的可能(见下文)。与大多数其他神经病不同,因好侵害小感觉和自主神经纤维,故病史中可能有手或足无痛性损害及自主神经功能失常如阳痿、直立性低血压等内容。免疫球蛋白相关性淀粉样变性,确诊须由组织学检查。但在对直肠神经节或末梢神经活检前,抽吸脂垫及肌肉活检可能有助。

治疗

有一种显然能从治疗获益的副蛋白血症性神经病,即孤立性浆细胞瘤(solitary plasmacytomas;第196章)。切除浆细胞瘤并予放疗,即可治愈。其他副蛋白血症性神经病中,有报告提示:血浆置换或其他方式治疗,对与良性单克隆性丙球病有关的神经病,亦有轻度效益,但改善程度一般尚不足以解除病人的痛苦,从治疗费用来看也是不划算的。因此治疗应侧重于步态训练和防止摔倒上。尚未发现有何疗法能使副蛋白相关的淀粉样物神经病发展放慢。

免疫性共济失调性神经病

这类病变有三:癌性感觉性神经病,有Sjögren综合征特征的感觉性神经炎,特发性感觉性神经炎。三者临床上都表现为本体感觉的亚急性或慢性消失导致步态共济失调,不能对上肢或(和)下肢定位。患者闭目难立(rombergism):两足并立并睁眼时尚能站立,但如闭眼就会摔倒,可知运动觉缺失。腱反射一般消失,但肌力仍存。病理改变方面,三者都有背根神经节淋巴细胞浸润,初级感觉神经元破坏及其中央和末梢突起变性。主要为大感觉神经元受累,痛觉及温度觉则相对完好。电检证实感觉神经动作电位消失,运动反应存在。脑脊液蛋白可能正常或增加。癌型病例脑脊液淋巴细胞数常稍增多。

免疫性(癌旁性)共济失调性神经病可能潜含癌症,也增加了鉴别诊断的急迫性。最常伴随的是小细胞性肺癌、乳腺癌和卵巢癌(第188章)。除应由临床筛检这些可能外,还有一血清学试验亦甚实用,即检测可与37-kD神经元核蛋白反应的抗Hu抗体。虽然抗Hu抗体的存在,敏感性和特异性皆非完善,但它与共济失调性神经病的相关性,高度提示潜含癌症。需要指出:癌还与其他类型神经病有关,包括发展缓慢而平和的感觉运动性神经病,但它一般是发生在癌症晚期,很少作为现症表现。少数单纯感觉性共济失调性神经病的患者,应注意检查潜匿的癌症。

另一类具有类似临床和病理改变的病人,有Sjögren综合征表现,如干性角膜结膜炎和抗核抗体效价增高等(第282章)。令人惊异的是,这些病人中有Sjögren综合征的关节病及其他腺外症候的,只属偶见,在神经病发生前,多未引起医生注意。患者还可能伴有自主神经功能紊乱,如瞳孔大,对远近调节的反应比对光反应更为敏锐(Adie瞳孔)。

第三类特发性感觉性神经节炎(idiopathic sensory ganglionitis)与系统性疾病无关。由于发病很急,可能误作Guillain-Barré综合征,被称为**特发性感觉性神经病**。

遗憾的是,这些感觉性神经节炎症性病变,细胞毒性药物或皮质激素治疗都只偶有效益。步态共济失调,早期即可构成相当病废,但通过步态训练、康复和理疗,很大一部分患者仍能恢复日常活动。

血管炎性神经病

末梢神经侧支循环丰富,故对末梢大动脉闭塞的抗御性相对为高。但对小血管病所致神经束内循环局灶性中断,则较为易感。因此很多类型系统性血管炎都能累及末梢神经。这是结节性多动脉炎(第284章)时最常累及的脏器系统之一,类风湿性关节炎(第278章)、Wegener肉芽肿病(第284章)、Sjögren综合征(第282章)和感染有关的血管炎包括乙型和丙型肝炎(第152章)、Lyme病(第352章)、HIV感

染(第414章)等,亦多如此。末梢神经可能成为血管炎的主要部位,即限于末梢神经系统的血管炎综合征。此病常成诊断难题,因为通常作为系统性炎症性疾病的朕兆包括血沉加速等,皆常缺如。

临床表现

所有这些血管炎性神经病的临床表现,无不反映内在病变的斑片性。典型征象为多发性单支神经病(multiple mononeuropathy),常以逐步推进方式出现,如一侧因桡神经麻痹出现垂腕,继以另侧出现足下垂,而在肢体其他处则出现斑片性麻木或感觉缺失区。神经受累的非对称性和非全长性,也提示是神经的小血管病。如无糖尿病,血管炎就是主要的诊断考虑。检查多发性单支神经病,须注意皮肤、肾、眼及其他脏器中系统性血管炎证据之有无。血管炎归根到底是组织学诊断,如未发现其他脏器受累,则须由神经和肌肉联合活检作出诊断。

治疗

血管炎性神经病的治疗须针对基础性病变血管炎。对显然只限于末梢神经系统的神经病,可先试用皮质激素,但多数病人皆需相当于多动脉炎治疗时的细胞毒性药物(第284章)。

遗传性神经病

可遗传神经病是发生最多的遗传性神经系统疾病。由于很多都在中年发病,而家族史此前又常未获悉,因此成为神经病鉴别诊断中的重要内容。

CHARCOT-MARIE-TOOTH 病

定义

人名术语 Charocot-Marie-Tooth(CMT)病是指一组末梢神经的遗传病,临床表现虽同,病理及具体遗传改变则各异(表462-2)。有一组统称为Ⅰ型CMT病,病理特征为末梢髓鞘形成失常,分子水平则是髓鞘或Schwann细胞中特异性蛋白异常。CMT Ⅱ类以轴突变性为特征。

发病机制

大多数类型的CMT病皆为常染色体显性性状,但不同遗传改变的临床表型有些是相似和重合的。能引起CMT Ⅰ的基因改变已发现几种(表462-2),其中3种特异性基因改变已得到鉴定。最常见的是17号染色体上末梢髓磷脂蛋白22(*PMP*-22)编码基因的节段重复。染色体1连锁型是另一髓磷脂蛋白P_0失常所致。近来发现有一性连锁病变与连接蛋白(connexin)-32基因异常有关。轴突型基因缺陷的鉴定工作已经开始,如在有些家族中,鉴定到低分子量神经丝蛋白(neurofilament protein)NF-L的点突变。

病理

脱髓鞘型CMT的病理特征是神经纤维周围

表 462-2

CHARCOT-MARIE-TOOTH(CMT)病和有关遗传性神经病

疾病	类型	临床特征	病理生理	遗传	基因缺陷
CMT Ⅰ		进展缓渐的运动-感觉神经病,足弓高,槌形趾,神经肥大	髓鞘脱失和再髓鞘化,洋葱头样改变		
	a			显性	17号染色体PMP-22编码段重复
	b			显性	髓磷脂蛋白P_0点突变
	x			性连锁	连接蛋白32突变
CMT Ⅱ		相似,但无神经肥大	远端轴突变性突出	显性	不详
CMT Ⅲ (Dejerine-Sottas 病)		起病早,严重运动-感觉神经病	髓鞘形成高度不足,洋葱头征	隐性	P_0突变

PMP = 末梢髓磷脂蛋白。

Schwann 细胞形成的同心环数增多。镜下所见有如洋葱头,有些神经可因大量缠绕明显增大而能触及和目击,如肘部尺神经,从胸锁乳突肌后缘走向耳基的耳大神经。由于神经增大,故失髓鞘型 CMT 病又称**肥大型神经病**(hypertrophic neuropathies)。

临床表现

各型 CMT 病常于年届 20~40 岁时发生,隐匿发展至足下垂。检查可见足固有肌、胫前肌和腓肠肌远端萎缩,长纤维感觉功能障碍,表现为足趾震动阈的增高。腱反射消失,至少踝部如此。足常畸形,足弓高(**弓形足**,pes cavus),槌状趾(hammer toes),反映足肌长期失去平衡。仔细了解,患者常会回忆起他们从未参加过运动,因为他们不能像同龄人那样跑、跳、滑冰,常会发生踝部扭伤。但是这些情况一般不大会引起病人或其家属的注意,由此亦可看出病变的终生性和发展缓慢。患者还会发现家族中还有数人亦有类似足畸形,而从其他家族成员中发现临床特征,是最实用的诊断途径,甚至轻微或亚临床型病变,亦常能通过深入关问、了解而及时发现。

治疗

CMT 患者大多都能从事接近正常的职业和日常活动,享有正常天年。踝部给予适当支持,可使垂足减轻。个别病例的缺陷可能严重得多。为患者及其家族提供遗传咨询甚为重要,既为解释安慰,也使今后发现的受累成员免于不必要的诊断检查。

淀粉样物神经病

各型淀粉样物神经病(amyloid neuropathies)都是末梢神经、感觉和自主神经节以及神经和其他组织中血管周围,有纤丝蛋白即淀粉样物细胞外沉积。与单克隆免疫球蛋白有关的非遗传型淀粉样变性(amyloidosis),前已述及。一度以首发家族所在地域分类的遗传性淀粉样变性,已由分子遗传技术发现很多类型都是甲状腺素运载蛋白(transthyretin)(前白蛋白,prealbumin)基因的不同点突变(point mutation)所致。最常见的变异型甲状腺素运载蛋白,是分子中 30 号位上蛋氨酸为缬氨酸所取代。各型淀粉样变性中,淀粉样物沉积何以会使神经受到损伤,此中原委仍未获悉。感觉与自主神经节中神经元和对神经纤维的机械性扭曲,以及血管周围淀粉样物沉积对血管的侵害,可能都会起到损害作用。

临床表现

各型淀粉样变性的突出改变都是对感觉和自主神经小纤维的侵害。传导痛觉和温度觉的小纤维受累,使病人丧失对机械性和温度性损伤和组织损害的感知能力。因此无痛性损伤是患者的主要危险,晚期可能发生手或足慢性感染或骨髓炎,而须截肢。自主神经功能失常(第 460 章)可致直立性低血压、阳痿,末期可有大小便失禁。但在末期以前,肌力、触-压觉和震动觉一般仍存在。像免疫球蛋白相关性淀粉样变性一样,有些遗传型病例的正中神经亦可因淀粉样物沉积而受困。

系统性淀粉样变性的诊断,须由神经、肌肉、脂肪抽吸或其他组织活检时证实淀粉样物的存在。遗传型一般为常染色体显性,故可由家族史提示诊断。分子遗传学技术可能发现特异性遗传改变。遗传性甲状腺素运载蛋白性淀粉样变性可能须作肝移植(第 157 章),但获得性淀粉样物神经病尚无确切治疗,注意防止麻痹肢体损伤,亦可保存功能。

代谢性神经病

糖尿病性神经病

糖尿病(第 242 章)是末梢神经病最常见的病因,世界各地莫不如此。发生率视界定含义而异,长期糖尿病者中,约 70% 至少有某些形式的末梢神经异常存在,约 5%~10% 患者有显症性神经病。糖尿病性神经病(diabetic neuropathies)临床类型不一,包括对称性多神经病以及不同形式个别神经损伤(表 462-3)。

糖尿病性多神经病

糖尿病性多神经病(diabetic polyneuropathy)为对称性并常以远端为主的病变,发端于足的感觉缺失。这是最常见的糖尿病性神经病。诊断糖尿病时尚不多见,随着糖尿病时间的延长,发生渐多。确切发生机制仍有争议,但近来取得的一项重大进展是:

表 462-3

糖尿病性神经病

糖尿病性多神经病
与血糖增高有关的迅速可逆性生理功能失常
对称性多神经病
感觉运动性神经病
“小纤维”神经病：自主神经功能失常，痛觉减低、自发性烧灼样痛
糖尿病性单神经病及神经丛病
糖尿病性第Ⅲ脑神经麻痹
糖尿病性第Ⅳ脑神经麻痹
糖尿病性神经干病
糖尿病性腰骶神经丛痛（糖尿病性近端神经病）

像眼和肾并发症一样，保持血糖水平接近正常，也能使糖尿病性神经病的发生率减低，病情减轻（第 242 章）。这种严加控制的作用，与认为血糖增高本身即可导致神经损害的观点是一致的。可使神经受到损伤的血糖增高并发症，可能有以下一种以上情况：神经血管组织和血流改变，导致血管病性损伤；多元醇途径（polyol pathways）异常的代谢影响；以及神经蛋白的非酶糖基化（nonenzymatic glycosylation）等。

临床表现

神经病最初常无症状，但常规检查此期仍可发现感觉和反射方面的异常。症状期一般是隐匿发展的，但有些病例发生突然，还有少数病人似乎是由胰岛素的应用而激起的。与大多数其他神经病不同，糖尿病患者大、小纤维感觉一般皆减低，故针刺、温度和震动等阈界皆增高。小纤维功能失常常表现为自发性神经病性疼痛，包括令人困扰的**触物感痛**（dysesthesias），即正常无害刺激如夜间足趾所盖床单也会诱发不适感。还可有持续性灼痛或搏动性疼痛，步履维艰（“如在煤上行走”）。足和小腿有时还可突发剧烈电击样疼痛。

糖尿病者常有一定程度自主神经功能紊乱（第 460 章），表现如正常窦性心律不齐的消失；站立时血压不能适时调整，心跳不能加速，有时可致直立性低血压；还有使人特别痛苦的症状：糖尿病性腹泻，即非预期性稀便和大便失禁。有些病人就以这些“小纤维”改变如神经病性疼痛、针刺和温度觉缺失和自主神经功能失常等为临床主要表现。

已确诊糖尿病，并有典型临床征象的病人，糖尿病性多神经病的诊断是一目了然的。电检可以证实神经病的存在，但实无必要；脑脊液蛋白常中度增高。如无明显可见的糖尿病，可能须由葡萄糖耐受试验证实对葡萄糖的耐受不良。但葡萄糖耐受不良在成年人中很多，因此它的存在也未必表明就是神经病的原因，其他病因仍须排除。糖尿病性神经病又是最易诊断过头的末梢神经病。单由糖尿病性神经病，也很少会引起严重的无痛性软弱。

治疗

糖尿病性血糖增高的处理途径，不是本章所要讨论的范围，但有一点已越来越多地达成共识，即无论是一级预防还是使业已发生的糖尿病性神经病的发展放慢，都须控制血糖，使之尽可能接近正常水平（“严控”，tight control；第 242 章）。糖尿病性多神经病一旦发生，目前尚无特异疗法可言。对症处理可用三环类抗抑郁剂或抗惊厥剂如加巴喷丁（gabapentin）、卡马西平（carbamazepine），解除自发性神经病性疼痛。应给予足量，此后剂量应缓渐增加，以减少头晕之类副作用。阿片类一般皆应禁忌。

糖尿病性多神经病处理的主要目的是防止无痛性损伤－溃疡形成－蜂窝织炎－骨髓炎循环的发生，功能性病废的发生和最终被迫截肢，主要即出于此。检查时发现痛觉缺失，即应提高警惕。通过教育、防止两足遭遇物理和温度性损伤、穿鞋合脚、经常观察足部情况，无痛性损伤是可以得到基本防范的。如有潮红或损伤，应即处置，清除激发因素（如鞋不合脚）。愈合前暂不持重，亦可减少溃疡形成。皮肤和指（趾）甲的精心护理亦甚必要。

自主神经功能紊乱方面，最令人困扰的问题之一是阳痿（impotence；第 247 章）。应注意排除其他病因，特别是药物和行为影响。有些方法对某些病人是有帮助的。其他生殖泌尿系统功能紊乱如逆行射精（retrograde ejaculation）和排尿困难。轻型糖尿病性腹泻，地芬诺酯（diphenoxylate）类药物可能有效。

单支神经病和多发性单支神经病

糖尿病还能引起各种单支神经病（mononeuropathies）和多发性单支神经病（multiple mononeuropathies）。可能为小血管病变，造成神经内血管供血不

足或梗死所致。一般突发起病,常无痛楚。

临床表现

糖尿病性第Ⅲ脑神经麻痹(diabetic third nerve palsy)为一定型病变,特征为突发性眼球不能内收或眼睑不能开启(第466章)。但与颅内肿块或颈动脉瘤压迫第Ⅲ脑神经不同,瞳孔常能幸免受累。另如第Ⅵ脑神经、股神经及肢体其他主要神经亦可同样受累。

另一典型症候是**糖尿病性腰骶神经丛病**(diabetic lumbosacral plexopathy)或**糖尿病性近端神经病**(proximal diabetic neuropathy),患者出现髋部疼痛,小腿近端肌肉非对称性软弱,历时数日或数周。此病常发生在近期体重剧减(>10%)时,常以"股"神经病出现,四头肌软弱,膝部腱反射消失。但仔细检查,一般都能发现腰骶丛所管辖肌肉广泛受累,主要如腘绳肌(hamstring)和臀肌。虽然症状只在一侧,对侧亦常有异常。还可有比较对称的多神经病,表现如踝部腱反射减弱,感觉阈增高、趾伸及踝背屈无力。近来资料证明小血管病可能包括炎症性血管病。现在进行的实验研究,是在检验免疫疗法对糖尿病性近端神经病的作用。但总的说来,预后皆可无忧,数周至数月内,疼痛减轻,肌力亦可恢复。但起病时可能与脊髓内病变及多神经根病(polyradiculopathy)混淆。糖尿病性腰骶神经丛病有时亦称糖尿病性肌萎缩(diabetic amyotrophy),但此术语不用为妥,因为它已用于另一情况,即糖尿病者体重减轻期间有时出现的广泛性肌萎缩症候。最后需要提及的单支神经病,是**糖尿病性神经干病**(diabetic truncal neuropathy),患者诉述一条以上肋间神经分布区疼痛,常伴有感觉迟钝及麻木。像其他糖尿病性单支神经病一样,一般亦可在数月内恢复。

肝性神经病

慢性肝病时发生多神经病极为罕见,故须注意追索其他能使肝和末梢神经同时受累的病因如酒精中毒,原发性胆汁性肝硬化(第156章)等。

甲状腺病

黏液水肿性神经病(myxedema neuropathy)常为黏液水肿的次要症候,可有反射消失及远端感觉缺失(第239章),常以小脑共济失调和行为改变为主。

尿毒症性神经病

这种末梢神经病与慢性肾功能减退(第117章)有关。当肌酐清除率低于正常10%时,一般都会出现电生理改变,但尿毒症性多神经病(uremic polneuropathy)症状轻重和发展速率则差异甚大。症候一般以远端为主,为对称性运动-感觉性多神经病。有些病人以运动性症状为主,而以垂足及小腿软弱为主要表现。有些则以感觉异常为早期症状,烧灼性触物痛感(burning dysesthesias)亦偶见。二者皆有腱反射消失,开始是在踝部。电生理和病理检查显示尿毒性神经病时,远端轴突变性,髓鞘脱失,但内在确切机制现仍未详,不过这种末梢神经病是可以通过肾功能的改善而防止及治疗的。对此肾移植和透析(第118章)都有帮助,但肾移植对末梢神经功能的保护作用要好得多。

卟啉性神经病

间发性卟啉病(intermittent porphyria)(第223章)也是急性神经病诊断中必须郑重考虑的。最常见的急性间发性卟啉病(AIP),即有神经病反复发生,起病一般为急性或亚急性。肢体感觉异常及迟钝,严重时迅速发生软弱或麻痹,有如轴突型Guillain-Barré综合征,并常伴有膀胱功能障碍和便秘。伴随的中枢神经系统影响,可使意识水平发生改变,加之癔病样或精神病性行为,亦可使神经病的发生识别迟延。急性发作期间,多数AIP病人尿中卟胆原(porphobilinogen)和δ-氨基乙酰丙酸(delta-aminolevulinic acid)排出增多。任何急性麻痹性神经病患者,都应做此简易诊断试验。急性卟啉病发作的治疗见第223章。

重症监护性神经病

"重症监护性神经病"(critical care neuropathy)通常是指伴有脓毒症而需长期加强监护的内科重症患者发生的神经病。少数病人唯一能确定的是轴突变性。很多病人是因应用肌肉弛缓剂和皮质激素而发生的,主要改变似在肌肉而非神经("四肢麻痹性肌病",quadriplegic myopathies)。病因不详,除假以

表 462-4

工业和环境性神经毒素

金属
砷,铅,汞,铊
癖嗜物
酒精
胶水(六碳物)吸入
一氧化亚氮(笑气)吸入
工业毒素
丙烯酰胺(Acrylamide)
二硫化碳
氰化物(慢性)
二氯苯氧乙酸(Dichlorophenoxyacetic acid)(植物生长刺激素)
二甲基丙腈(DMAPN)
环氧乙烷(Ethylene oxide)
六碳物(n-已烷)(胶水嗅探器,职业性接触溶剂、胶水或胶水稀释剂)
有机磷酯(磷酸三邻甲苯酯,对溴磷,丙胺氟磷,敌百虫)
多氯联苯(Polychlorinated biphenyls)
四氯联苯(tetrachlorbiphenyl)
三氯乙烯(Trichloroethylene)(三叉神经病)

时日和适当营养外,尚无有效疗法,所幸患者大多皆能完全恢复。

中毒性神经病

很多环境、职业、娱乐(表 462-4)和药物(表 462-5)因素,都能引起末梢神经病。接触时间有限的因素,常以亚急性神经病提示诊断。多数(不是所有)神经毒素都是引起轴突远端变性,表现为以远端为主的感觉缺失、踝部腱反射消失和远端软弱。继续接触,症状可向近端发展,有时停止接触后亦可继续发展,即所谓**"下滑"现象**(coasting)。虽然如此,停止接触仍是最佳疗法。

已有神经病者,对神经毒素可能特别易感。如 Charcot-Marie-Tooth 病患者可因常规化疗剂量的长春新碱(vincristine)而发生严重毒性反应。一切中毒性神经病的治疗关键是及时发现和撤除病因。

酒精－营养性神经病

慢性酒精中毒者的多神经病,常与营养缺乏并发(第 458 章)。酒精神经病患者大多都有多种营养素缺乏症候,但有些人营养状况似尚充分。酒精神经病的病理改变即平和的"向心性坏死",感觉和运动纤维俱皆受累。初始症状为疼痛和感觉异常,始于足底,有时演化为足烧灼感和痛觉过敏(hyperpathia),常伴有腓肠肌疼痛和压痛。肌软弱多不重,且皆在远端,腱反射消失始于踝部。治疗为补充营养,包括硫胺和多种维生素,早期戒酒受益至大,晚期病例治疗开始后病情可能还会发展一段时间,恢复亦难完全。

与传染病有关的神经病

人类免疫缺陷病毒(HIV)感染

人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus)感染(第 414 章)可伴有多种神经病。**Guillain-Barré 综合征和慢性炎症性末梢神经病**常发生在 HIV 感染早期,CD4 计数 250～500,艾滋病(AIDS)发生之前;可能反映早期免疫调节失常,特点为脑脊液中淋巴细胞数增多,这是血清阴性 Guillain-Barré 综合征和慢性炎症性末梢神经病时罕见的。病程及治疗回应与血清阴性病人相似。

表 462-5

药物性神经毒素

胺碘酮(Amidarone)
抗反转录病毒药(ddI,ddC)
氯霉素(Chloramphenicol)
顺铂(cisplatin)
氯碘羟喹(Clioquinols)
氨苯砜(Dapsone)
双硫仑(Disulfram)
乙胺丁醇(Ethambutol)
乙硫异烟胺(Ethionamide)
金剂(Gold)
肼屈嗪(Hydralazine)
异烟肼(isoniazid)
甲硝唑/米索硝唑(Metronidazole/misonidazole)
呋喃妥因(Nitrofurantoin)
青霉胺(Penicillamine)
哌克昔林(Perhexilline)
苯妥英钠(Phenytoin)(罕见)
吡哆辛(Pyridoxine)(过量时)
司拉明(Stilbamidine)
舒拉明(Suramin)
沙利度胺(Thalidomide)
长春新碱/长春碱(vincristine/vinblastine)

巨细胞病毒(CMV)神经感染发生在临床已有艾滋病征象时,与系统性 CMV 感染(第 455 章)有关。CMV 能引起多发性单支神经病及神经内皮细胞、巨噬细胞和 Schwann 细胞的局灶性感染。**CMV 多神经根病**(polyradiculopathy)为一剧烈而又可能治疗的病变,见于艾滋病患者,表现为突发性背和腿痛,迅速发展为下肢轻瘫和反射缺失。脑脊液中多形核白细胞增多,蛋白常亦明显增高。细胞学检查有时能从脑脊液中鉴定到 CMV 包涵体。鉴别诊断须包括疱疹病毒相关性横贯性脊髓病(herpesvirus-associated transverse myelopathies)。及时诊断 CMV 多神经根病甚为重要,因为有些病人以抗病毒药更昔洛韦(ganciclovir)或膦甲酸(foscarnet)治疗收效甚佳。

HIV 感染时最常见的神经并发症是**艾滋病性感觉神经病**(sensory neuropathy of AIDS)。晚期艾滋病者步行时常感足底疼痛和不适。神经病性疼痛可甚剧烈,伴有大、小纤维性感觉缺失,并有不同程度(一般为轻度)运动障碍。踝反射常消失,而膝反射亢进。这些既反映末梢亦提示中枢神经系统病如脊髓空泡病(vacuolar myelopathy)。病理检查为感觉纤维以远端为主的非炎症性轴突变性。大、小纤维俱失。发病机制不详,但似非神经本身的 HIV 局部增殖性感染所致。以神经毒性抗反转录病毒药物治疗,也能出现类似症状。治疗为对症疗法。

LYME 病(伯氏疏螺旋体病)

有些 Lyme 病患者可能以神经病影响最为突出(第 352 章)。根据病人所在地区和典型前驱性皮疹史,可以提示诊断。神经病一般为多发性单支神经病,面神经受累尤多,有如特发性 Bell 麻痹。

麻风性神经病(第 343 章)

麻风(leprosy)的临床表现几乎均为末梢神经病及其后果。**瘤型麻风**(lepromatous leprosy)无有效细胞免疫反应,大量杆菌留滞皮内,主要感染皮内神经的 Schwann 细胞(神经鞘细胞)。随着时间的推移,整个末梢神经系统中的 Schwann 细胞俱被累及,神经纤维损害分布,与外界温度关系密切。温度最低的皮区如耳、面部外侧和指(趾)等处细菌先事繁殖后,再累及有衣服覆盖的较暖皮区。由此引起的皮肤感觉缺失,伴有高度选择性的痛觉缺失。

另一主要类型**结核样型麻风**(tuberculoid leprosy),特征为对细菌的活动性炎症反应,神经损害可能主要由于免疫反应。**结核样型**和中间型即**界线型病变**(borderline disease)则为不很固定的斑片性和非对称性神经病。

无痛性损伤和无痛性创伤性关节痛是两型麻风的主要后发病。近来有资料证明麻风化疗可使神经纤维再生,但神经纤维不能完成对皮肤的再配置,故皮肤麻痹及其并发症仍将存在。除化学治疗外,像糖尿病性多神经病时一样,宣传教育和防护无痛性损伤,也能对结局产生明显影响。

围困性和压迫性神经病

末梢神经易在不同部位受到压迫或围困,最常见的如正中神经在腕管内(**腕管综合征**,carpal tunnel syndrome)和前臂上段受压;尺神经在手(**肘管综合征**,cubital tunnel syndrome)、腕或肘(迟发性尺神经麻痹,tardy ulnar nerve palsy)处受压;胫神经在内踝后(**跗管综合征**,tarsal tunnel syndrome)受压;以及腓神经在腓骨头外侧受压等。

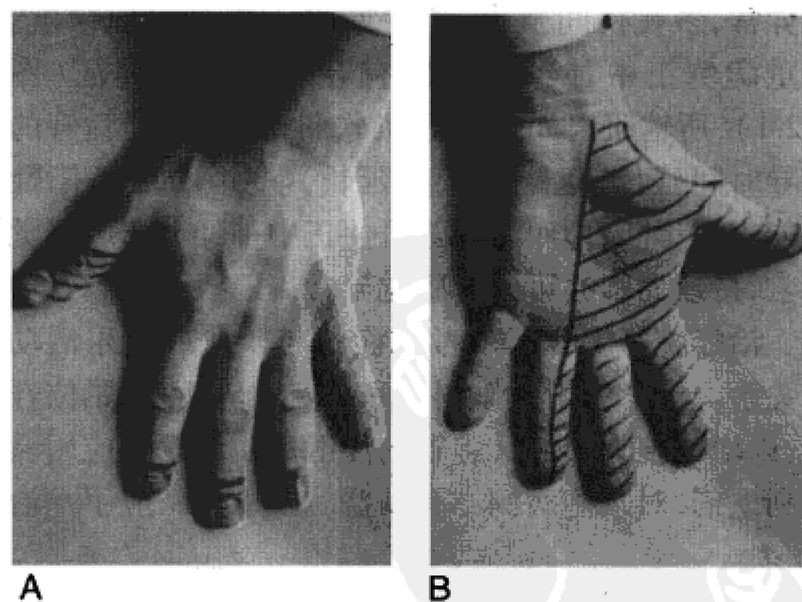


图 462-1 腕管综合征。常见感觉障碍区已标出。注意患指感觉障碍常环绕指端向甲区延伸,拇指伸面波及更远。鱼际隆起萎缩也清晰可见。(由 Forbes CD, Jackson WD. Color Atlas and Text of Clinical Medicine. 3rd ed. London:CV Mosby,2003,惠允引用。)



图 462-2 右侧面神经下运动神经元麻痹(Bell 麻痹)。静止时面部外观几近正常(A),但患侧不能充分皱额,右嘴角下垂,右鼻唇沟突显。要求她闭眼露齿时(B),健侧(左)和患侧(右)的差别就更明显。上运动神经元损害时,肌软弱不像这样明显,额肌功能正常。(由 Forbes CD, Jackson WD. Color Atlas and Text of Clinical Medicine. 3rd ed. London: CV Mosby, 2003, 惠允引用。)

腕管综合征

正中神经受困于腕,是由于周围骨、关节和韧带以及管内肌腱和腱鞘的通过,正中神经所据空间甚为有限。手指反复活动是人们熟知的加剧因素,但其他诱发因素亦当计及,如外伤、骨关节炎、腱鞘囊肿、黏液性水肿(第 239 章)等,淀粉样物(amyloid)沉积亦偶有之(第 290 章)。轻度症状一般为第 1、2、3 指感觉异常,多在夜间发生,抖手或将手抬高可以缓解。较重病例正中神经分布区有客观感觉缺失征(图 462-1),所辖肌肉如拇展短肌软弱,神经通过腕管的传导时间延长(远端潜伏期延长)。如 Tinel 征阳性更能支持诊断,即叩击腕管可使正中神经分布区感觉异常,持续屈腕亦可引起感觉异常。

治疗腕管综合征须考虑症状与职业或娱乐活动的关系。治疗应由睡眠时将腕固定于轻度背屈位开始,以增加腕管断面。腕管内注射皮质激素和应用潴钾利尿剂,对某些病例亦有助益。较重病例应手术治疗,释放腕韧带。

BELL 麻痹

急性起病的一侧特发性面肌瘫痪(Bell 麻痹),病因及病理生理现仍未详(图 462-2)。诊断为排除法:**耳带状疱疹**(herpes zoster oticus;第 369 章)时亦可发生面神经麻痹,但此时应有耳痛,外耳、耳道或鼓膜有水疱样损害(彩页 8 图 462-3)。下运动神经元型面瘫可见于**脑膜浸润性病变**(如癌性脑膜炎,457 章)和**炎症性病变**(如结节病〈第 91 章〉、Lyme 病〈第 352 章〉)。原发性面神经肿瘤时,面神经麻痹发生似甚迅速,但回忆常能发现较长一段时间里已有比较隐匿的面瘫发生。侵害脑桥延髓接合处的原发性中枢神经系统疾病如多发性硬化,亦可发生面瘫。HIV 感染特别是初发感染后不久,亦有面瘫出现。

排除以上情况后,大多数面瘫都是特发性 Bell 麻痹。患者一般是清晨在镜中发现面瘫,很多病例似乎是在一夜间发生此症的。面瘫发生前,可先有或同时伴有耳后疼痛(茎突乳突孔区)。麻痹轻重差异甚大。病后最初数日面神经电生理检查可在一定程度上提示预后。多数病例预后皆极佳。

有人认为 Bell 麻痹与单纯疱疹病毒有关,因而主张早期应用阿昔洛韦治疗,还有人认为口服一个疗程皮质激素并迅速抽减,有利于预后,此法治疗虽应用甚广,但其功效从未得到证实。严重病例应注意保护角膜,以防干燥和损伤。

三叉神经痛(面部痛性痉挛)

三叉神经痛(trigeminal neuralgia)为一复发性疼痛综合征,第 2 或第 3 支突发刺痛。此症及其他脑神经痛,另于第 437 章讨论。

A 级论证文献

❶van der Meché FGA, Schmitz PIM, Dutch Guillain-Barré Study Group. A randomized trial comparing intra-

venous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. N Engl J Med, 1992, 326: 1123 – 1129.
静脉注射免疫球蛋白与血浆置换治疗 Guillain-Barré 综合征的比较(随机对照试验)。

❷Hahn AF, Bolton CF, Zochodne D, Feasby TE. Intravenous immunoglobulin in chroic inflammatory demyelinating polyneuropathy: A double-blind, placebo-controlled, cross-over study. Brain, 1996, 119: 1067 – 1077.
免疫球蛋白静脉注射治疗慢性炎症性髓鞘脱失性多神经病的双盲安慰剂对照交叉试验。

推荐阅读

Bennett CL, Chance PF. Molecular pathogenesis of hereditary motor, sensory, and autonomic neuropathies. Curr Opin Neurol, 2001, 14: 621 – 627.
遗传性感觉、运动和自主神经病的分子发病机制及其相关基因缺陷。

Hughes RA. Systematic reviews of treatment for inflammatory demyelinating neuropathy. J Anat, 2002, 200: 331 – 339.
炎症性髓鞘脱失性神经病的治疗的随机试验评述。

Mendell JR, Sahenk Z. Clinical practice: Painful sensory neuropathy. N Engl J Med, 2003, 348: 1243 – 1255.
疼痛性感觉神经病的治疗综述。

Salinas RA, Alvarez G, Alvarez MI, Ferreira J. Corticosteroids for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). Cochrane Database Syst Rev, 2002, (1): CD001942.
皮质激素治疗 Bell 面瘫是否有利,仍未取得足够的证明资料。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,陈义明,黄丽丽 校)



第463章

肌病

Richard J. Barohn

肌营养不良

肌营养不良(muscular dystrophies)是以进行性肌肉软弱和变性以后代之以纤维和脂肪结缔组织为特征的遗传性肌病。组织学上肌营养不良是按软弱分布、起病年龄和遗传类型分类的。对肌营养不良分子水平的认识已有提高,很多病变的遗传突变和异常基因产物皆已阐明(表463-1)。

肌强蛋白病

肌强蛋白病(dystrophinopathies)是Xp21上肌强蛋白大基因突变引起的X连锁病变。肌强蛋白(dystrophin)为一427 kD肉膜下细胞骨架蛋白,它与肌强蛋白-糖蛋白复合体(DGC)的其他组分一起,收缩时为肌膜提供支持。该基因很大(2.4兆基因〈Mb〉),故突变率甚高。约2/3病人皆有大量缺失,从数千碱基至百万碱基对不等;约5%病例为重复;其他是不能立即发现的小突变。突变破坏基因翻译读框(translational reading frame)而使肌强蛋白几近完全缺失(Duchenne肌营养不良),而框内突变(in-frame mutation)则是对大小和数量异常的半功能肌强蛋白的翻译(Becker肌营养不良)。

DUCHENNE肌营养不良

遗传学

Duchenne肌营养不良的发生率是每3500名男婴分娩中约有1例,患病率为每18 000名男子中约有1例。患者大多有移码突变(frame shift mutation)和肌强蛋白完全缺乏。由于肌强蛋白缺乏,肉膜软弱,含钙丰厚的细胞外液进入细胞,而使细胞内蛋白酶及补体活化,致使肌纤维坏死。

临床表现

Duchenne肌营养不良可早在2~3岁时发病,患者驾车经历晚,奔跑困难。早期近端肌肉受累严重(肢带型),病情为持续进行性。5~6岁时常摔倒,8岁时上楼难,到12岁一般已限于轮椅。关节挛缩一般在6~10岁时出现。早期腓肠肌常显肥大,但离床活动后即消失,所有肌肉都趋萎缩;脊旁肌软弱可致进行性脊柱后侧凸(kyphoscoliosis)。10岁前,近端腱反射(二头肌、四头肌)消失,但腓肠肌反射在进入晚期前常能保存。呼吸功能逐渐下降,10岁后已能发现肺活量减低。患者大多在20多岁时,死于呼吸道并发症。心肌亦常受累,病人一般虽无症状,但到本病晚期,仍可发生充血性心力衰竭和心律失常。约90% Duchenne肌营养不良病人心电图异常,右侧心前导联R波增高,左心前导联Q波增深。超声心动图可见心室受累,还可发生假性肠梗阻。患儿平均智商(IQ)比正常均值低1个标准差(SD),提示中枢神经系统受累。

实验室检查

约2/3病人的肌强蛋白基因缺失(偶为重复),可以聚合酶链反应(PCR)从血样中白细胞DNA分析检出。肌肉取样亦可以类似方法检测DNA,但特异性并不高于白细胞DNA分析。如病人属于未能检出缺失的另1/3病人,则须作肌肉活检而由蛋白印迹(Western blot)或免疫染色法证实肌强蛋白缺乏。肌

表 463-1

肌营养不良

疾病	遗传方式	基因突变部位	蛋白
X连锁肌营养不良			
Duchenne或Becker型	XR	Xp21	肌强蛋白
Emery-Dreifuss型	XR	Xq28	艾梅利蛋白
肢带肌营养不良			
LGMD 1A	AD	5q22-34	不详
LGMD 1B	AD	1q11-21	不详
LGMD 1C	AD	3p25	小窝蛋白-3
LGMD 2A	AR	15q15	需钙蛋白酶-3
LGMD 2B*	AR	2p12	异弗林蛋白
LGMD 2C	AR	13q12	γ-肌聚糖
LGMD 2D	AR	17q12	α-肌聚糖
LGMD 2E	AR	4q12	β-肌聚糖
LGMD 2F	AR	5q33	δ-肌聚糖
LGMD 2G	AR	17q11	不详
LGMD 2H	AR	9q31	不详
LGMD 2 I	AR	19q13.3	福山相关蛋白 1
先天性肌营养不良			
有CNS受累			
福山型CMD	AR	9q31-33	福山蛋白
Walker-Warburg CMD	AR	9q31-33	福山蛋白?
肌-眼-脑CMD	AR	1	不详
无CNS受累			
分区蛋白缺乏经典型	AR	6q2	层黏连蛋白-2(分区蛋白)
分区蛋白阳性经典型	AR	?	不详
整联蛋白缺乏CMD	AR	12q13	整联蛋白-α7
脊椎强直综合征	AR	1p3	含硒蛋白 NI
远端肌营养不良			
迟发成年起病型1A(Welander)	AD	2p15	动力蛋白激活蛋白
迟发成年起病型1B(Markesber/Udd)	AD	2p	不详
早发成年起病型1A(Nonaka)	AR	9p1-q1	不详
早发成年起病型1B(Miyoshi)†	AR	2q12-14	异福林蛋白
早发成年起病型1C(Laing)	AD	14	不详
其他肌营养不良			
面肩肱肌营养不良	AD	4q35	不详
眼咽肌营养不良	AD	14q11	聚腺苷结合蛋白 2
肌强直性营养不良1型	AD	19q13	肌强直蛋白激酶
肌强直性营养不良2型	AD	3q	不详
肌原纤维性肌病	AD	11q21-23	αβ-晶体蛋白
肌原纤维性肌病	AD	2q35	结蛋白
Bethlem肌病	AD	21q22	胶原Ⅳ

AD=常染色体显性;AR=常染色体隐性;CMD=遗传性肌营养不良;CNS=中枢神经系统;LGMD=肢带肌营养不良;XR=X连锁隐性。

* 可能与Miyoshi远端肌营养不良为同一病。

† 可能与肢带肌营养不良2B为同一病。

肉活检还能发现肌营养不良的典型改变:肌纤维大小不一,纤维坏死、再生和代之以结缔组织与脂肪。

患儿出生时血清肌酸激酶(CK)水平即明显增高(为正常20~100倍)。此后CK水平继续增高,但随着时间的推移,可因肌肉质量的大量丧失而趋于减低。肌电图(EMG)可见纤颤电位和肌病性运动单位。Duchenne肌营养不良如已由淋巴细胞分子检查确诊,肌电图及肌活检即无必要。

BECKER 肌营养不良

Becker 肌营养不良是一种较轻的肌营养不良病，病情轻重不一，视基因损害而定。发生率低于 Duchenne 型，每 10 万人中约 5 例；患病率为每10 万人中 2.4 例。肌软弱情况与 Duchenne 肌营养不良时相似，但病情较轻，平均起病年龄也较迟，在 5～15 岁间。腓肠部肥大常甚突出，患者一般在 15 岁后仍能离床活动，需用轮椅的患者平均 30 岁。Duchenne 肌营养不良患儿不能对抗重力充分抬头（英国医学研究会〈MCR〉分级 <3），但离异项①儿童和 Becker 肌营养不良患者仍能作此动作。心脏异常与 Duchenne 肌营养不良时相似。Becker 肌营养不良病人进展都很徐缓，40 岁后可能死于呼吸或心脏并发症。

Becker 肌营养不良病人大多皆为非移码突变，因此还能产生数量较少的异常肌强蛋白，引起比 Duchenne 型病例为轻的综合征。白细胞 DNA 分析约 60% 病人为 Xp21 缺失。肌肉浸液肌强蛋白免疫染色及 Western 免疫印迹都证明与 Duchenne 型病例一样，该蛋白并未缺失，但数量减少或大小失常。血清 CK 水平中度增高，针刺肌电图为肌病性改变，亦与 Duchenne 肌营养不良时相似。

其他肌营养不良病

其他较轻型肌营养不良病表型包括伴有肌痛、痛性肌痉挛或肌红蛋白尿的运动耐受不良（exercise intolerance）；肢带轻微软弱或四头肌性肌病；血清 CK 水平无症状性增高；只有轻度肌软弱的心肌病；以及无肌软弱的致死性 X 连锁心肌病等。根据基因突变处检测结果以及突变对心脏同工型表达影响之有无，确定肌强蛋白的不同表型。

女性携带者

有 Duchenne 或 Becker 肌营养不良家族史的患儿之母，以及有肌营养不良病男子的女儿，肯定都是肌强蛋白突变基因的携带者。孤立性 Duchenne 或 Becker 肌营养不良病人的母亲和女儿，都有可能是携带者。携带者妇女所生男子，遗传该病的概率是 50%，所生女儿有 50% 概率成为携带者。女性携带者一般无症状，个别可能出现轻度肢带软弱。

约 50% 女性携带者 CK 水平增高。检查携带者的更敏感方法是检查 Xp21 缺失，如患男在家族中是属于有肌强蛋白基因缺失（或重复）的 60% 成员中的一员，即有此缺失。如无缺失，可做家族连锁分析（linkage analysis）。羊水细胞或绒膜绒毛遗传试验，可做出生前诊断。

治疗

对照试验显示泼尼松（prednisone）0.75 mg/（kg · d）治疗 Duchenne 肌营养不良，可使肌力中度改善，发展至轮椅和禁锢生涯推迟，●·●也能使呼吸功能障碍发生推迟，但仍不能防止病情恶化和死亡。副作用为体重减轻、生长迟缓和行为改变。大多数 Duchenne 肌营养不良病人，都能耐受泼尼松。肌强蛋白病和其他已知遗传突变的肌营养不良的基因疗法，尚在前临床阶段。以 Duchenne 肌营养不良患者的正常父亲的成肌细胞（myoblast）转移给病儿的试验则已发现无效。

EMERY-DREIFUSS 肌营养不良

Emery-Dreifuss 肌营养不良是另一 X 连锁病，表现为以下三联临床症候：（1）肘、腕和颈后肌早期挛缩；（2）发展徐缓的肌肉软弱，一般为肩肱腓分布（scapulohumeroperoneal distribution）；（3）心肌病及心房传导缺陷。早期肘挛缩是提示诊断的重要表型。Emery-Dreifuss 肌营养不良虽常于儿童时期开始，但多数病例到年届 30～40 岁时，尚能离床活动。血清 CK 水平正常或中度增高。肌肉活检虽能见到一些肌病性改变，但肌营养不良性改变则比 Duchenne 及 Becker 肌营养不良时为少。心电图可见窦性心动过缓、PR 间期延长或更重传导阻滞。心脏传导缺陷可能是致命性的，常需安装起搏器。

家族史可能提示为 X 连锁病变。Xq28 区突变基因为一蛋白产物编码，即艾梅利蛋白（emerin）。它是

---

①outlier，统计学上指偏离中心过远的数项，亦作"无关项"。——译者

位于横纹肌、心肌和平滑肌纤维核膜的一种由254个氨基酸构成的蛋白。白细胞DNA分析及肌肉或皮肤艾梅利蛋白免疫染色,可以确诊。Emery-Dreifuss肌营养不良时,这些组织核周无艾梅利蛋白正常着色。

Bethlem肌病临床表现与Emery-Dreifuss肌营养不良相似,肌肉软弱和早期挛缩情况相似。但无心脏受累,遗传方式为常染色体显性。至少有些Bethlem肌病患者是染色体21q上胶原的α_1和α_2亚单位突变所致。

脊柱强直综合征

脊柱强直综合征(rigid-spine syndrome)为异质性病变,肌肉挛缩发生在脊柱和其他关节。因挛缩严重,须与Emery-Dreifuss及Bethlem肌病鉴别。此病多为散发,婴儿期即有肌张力减低和近端软弱,驾车迟延。生后10年中,脊柱活动受限和前凸逐渐加剧,肘、膝挛缩。脊柱畸形持续发展约7~13年,此后病情似趋稳定。血清CK水平轻度增高。肌肉活检为非特异性肌病性改变。

肢带肌营养不良

肢带肌营养不良(limb-girdle muscular dystrophies;LGMD)包括很多有肢带型肌软弱的遗传性肌营养不良。LGMD有常染色体隐性(大多数)及显性,临床上与肌强蛋白病的区别即男女发生率相同。儿童早期发生的LGMD与Duchenne肌营养不良相似,被称为**儿童重症隐性肌营养不良**(SCARMD)。较轻表型可与Becker肌营养不良相似。实验室检查(血清CK、肌电图、肌肉活检)符合肌营养不良。直到不久前,LGMD还是混为一体的。近十余年来,基因突变及其所致蛋白缺陷,已在很多LGMD宗族中确定下来,据此至少已分出10个亚型,而且还在增加。次常见的常染色体显性类型已定为1型(LGMD 1A,1B,1C等),常染色体隐性为2型(LGMD 2A,2B等),这个名单还在增加。

常染色体隐性肢带肌营养不良

有些常染色体隐性LGMD,是由于DGC某一肌聚糖(sarcoglycan)组分缺陷,故名肌聚糖病(LGMD 2C,2D,2E,2F)。

LGMD 2C时的突变蛋白α-肌聚糖,即过去所称"阿达林"(adhalin;阿拉伯语,意为"肌肉")。以Duchenne或Becker肌营养不良表型出现的病例中,约20%实出于此。LGMD 2C和2D一般始于儿童期;LGMD 2E和2F即使在同一家族中,起病年龄亦多变。但与肌强蛋白病时不同,这些LGMD皆无智力障碍和心脏改变。

肌聚糖是DGC的重要组分,但它在这些蛋白中的确切作用仍未明了。缺乏一种肌聚糖,可使整个肌聚糖复合体失去稳定性。肌肉活检显示肌强蛋白正常,但无论肌聚糖主要突变如何,各种肌聚糖免疫染色皆为缺失或减少。

还有两种常染色体隐性LGMD,已知蛋白突变不是DGC组分。起病年龄3~30(平均13)岁的LGMD 2A,是由于遗传突变导致肌特异性蛋白水解酶即**需钙蛋白酶-3**(calpain-3)缺乏。这是非溶酶体性细胞内半胱氨酸蛋白酶。LGMD 2B病人肌软弱发生在13~35岁间,CK水平增达正常200倍。LGMD 2B突变位于2p13,编码蛋白现称异弗林蛋白(dysferlin),氨基酸顺序与一种动物(*C. elegans*)精子生成因子FER-1同源。LGMD 2B也值得关注,因为它可以有两种不同表型,即肢带型或远端肌病型(见远端肌营养不良的讨论)。现在还不清楚,同一蛋白突变何以会有不同临床表现。

常染色体显性肢带营养不良

常染色体显性LGMD都是在儿童或成人早期起病的。LGMD 1A和1B的染色体连锁位置仍未明了。LGMD 1C的分子缺陷造成**小窝蛋白-3**(caveolin-3)缺乏。小窝蛋白能起支架蛋白(scaffolding proteins)作用,与小窝蛋白相互作用的脂类和蛋白即在此蛋白上架构。小窝蛋白-3虽已由免疫染色定位于肉膜,但未被认为是DGC的组分。

肢带综合征的鉴别诊断

一切肢带综合征患者,皆须作肌电图和肌活检。有阳性家族史者,鉴别诊断包括遗传性代谢性肌病

（如酸性麦芽糖酶缺乏或脂类贮积性肌病）；形态学表现不同的先天性肌病或其迟发型（如杆状、中心核及肌小管性肌病）；以及前角细胞病（脊肌萎缩）等。散发性肢端综合征的鉴别诊断除以上病变外，还须考虑炎症性肌病（多肌炎，包涵体肌炎，只限于肌肉的结节病），内分泌肌病，散发性 Duchenne 肌营养不良，女性携带者中的 Duchenne 或 Becker 肌营养不良症候，其他肌强蛋白病，以及关节挛缩或心肌病发生前的散发性 Emery-Dreifuss 肌营养不良。

先天性肌营养不良

先天性肌营养不良（congenital muscular dystrophies；CMD）是一组常染色体隐性遗传病，围生期即有肌张力减低和近端肌软弱，肌活检有营养不良性改变。患婴常有肘、髋、膝、踝等关节挛缩（关节弯曲〈arthrogryposis〉）。CMD 可按中枢神经系统（CNS）受累（严重精神发育迟缓、癫痫发作以及脑、眼发育不良性失明）之有无而大致分为两类。但很多临床无严重脑病即所谓经典型病例，磁共振成像（MRI）却常发现脑髓鞘形成不足（hypomyelination）。脑、眼受累明显的 CMD，一般取进行性经过，而于 10～12 岁前死亡。无中枢神经系统受累的经典型病例，前景较好，病程非进行性，最终可能独立行走。

约半数经典型 CMD 病例，基膜蛋白**α_2-层连蛋白**（α_2-laminin）亦称**分区蛋白**（merosin）缺乏。后者与 DGC 结合，使基膜固定于肉膜。分区蛋白阴性 CMD，可由肌肉或皮肤免疫染色法诊断。其他无 CNS 受累的 CMD，则为**整联蛋白**（integrin）缺乏，后者不是 DGC 组分的跨肌膜蛋白。福山型（Fikuyama type）CMD 主要见于日本，突变基因的编码蛋白是**福山蛋白**（fukutin）。（Walker-Warburg）脑－眼发育不良综合征（cerebral-ocular dysplasia syndrome）可能也是同一基因缺陷引起的。福山蛋白与肌膜无关，而可能为分泌蛋白，但其作用仍未详。

面肩肱肌营养不良

面肩肱肌营养不良（facioscapulohumeral dystrophy）为常染色体显性遗传，外显率高，但即使在家族内部，表达亦有很大差异。轻度缺陷的家族成员，可能不觉有何异常，因此注意追查可疑病例的亲属极为重要。面肩肱肌营养不良的发生率是每 20 000 人中约有 1 例。面肩肱肌营养不良已锁定染色体 4q35 端粒区。此基因虽尚未分离到，但此区缺失则已见于几乎所有面肩肱肌营养不良病人。

此病在儿童或成年时出现。面肌最先受累，以后是保持肩部稳定性的肌肉（前锯肌、菱形肌、斜方肌、背阔肌）、上臂诸肌（二头肌、三头肌）和小腿前面肌肉。早期体征是不能闭睫、面无表情、扬臂伤肩、腋前襞压痕突出。相对于其他臂近端肌肉而言，三角肌情况尚好。远端肌软弱首先见于胫前肌，可致足下垂，形成肩腓型软弱。以后腕及手指伸肌软弱亦可发生。病情进展速度和盆带及前臂肌肉受累程度，不同家族和同一家族内不同个体间，差异甚大。一般说来，发病早的，预后也较差。有些病人多年来进展甚慢或无何进展，到晚期软弱忽见加剧。这些病人中，约 20% 终将以轮椅代步。关节挛缩则不常见。

血清肌酸激酶（CK）水平正常或微增。肌肉活检相对于其他肌营养不良而言，肌病改变为中度。有时因单核性炎症细胞浸润突出，可能误作多肌炎。但免疫抑制剂对这些病人无效。有一种变异型，伴有感觉神经性耳聋、视网膜毛细血管扩张和无痛性失明（Coats 病）。

肩腓肌营养不良（scapuloperoneal muscular dystrophy）为常染色体显性遗传病，可能与面肩肱肌营养不良相似，但无面肌软弱。这些家族与染色体 4q35 亦无连锁关系。

肌强直性营养不良

肌强直性营养不良（myotonic dystrophy）为常染色体显性多系统病，累及横纹肌、心肌、平滑肌及其他脏器（包括眼、内分泌和脑）。这是最常见的肌营养不良，每 10 万名活婴分娩中 13.5 例，患病率 10 万人中 3～5 例。肌强直性营养不良可见于任何年龄，一般在 20 岁后期及 30 岁时出现症状。有些病人可能终生无症状。有一种婴儿期起病的重型病例，即**先天性肌强直性营养不良**，病情常逐代加剧。

肌强直性营养不良的分子缺陷是染色体 19q13.2 上蛋白激酶基因 CTG 重复的扩充。患者 CTG 重复可达 50 以上，而病情轻重即与三联重复扩充的大小

直接相关。该基因编码的蛋白激酶已被命名为**肌强直蛋白**(myotonin)。转基因动物研究提示:肌强直性营养不良的有些(如果不是所有)症状,是19号染色体上长三核苷酸重复转录的异常RNA聚集引起的。

典型病人为面肌软弱、颞肌消瘦、额秃、睑下垂及颈屈肌无力(彩页8图463-1)。肢体软弱一般由远端开始,发展缓慢,向上波及近端肢带肌肉。软弱是比肌僵硬或强直更常见的症状,但病人可能诉述握持后手指不能松开。多数病例检查时都能由叩击引发肌强直,特别是鱼际和腕伸肌。患者反射可能消失,但感觉检查仍正常。

伴随症候包括后囊下白内障、睾丸萎缩、阳痿、智力障碍以及中枢性和阻塞性睡眠呼吸暂停所致嗜睡。呼吸肌软弱可甚严重而使呼吸运动受到影响。由于终器对胰岛素反应缺失而使血糖增高,但发生明显糖尿病者亦罕见。胃肠平滑肌受累可致咽下困难、肠活动减弱和慢性假梗阻。心脏常有传导缺陷,并可致猝死。故可能须安起搏器,每年应作心电图。慢性缺氧可致肺心病;女性受累流产发生多。

血清CK水平正常或微增。肌肉活检可见中央核增多、I型萎缩及其他非特异性肌病改变。但无纤维坏死及结缔组织增多。肌电图除肌强直电位外,还可见到肌病性运动单位。

如从所取血样中白细胞染色体19q13.2上,发现CTG扩充数增多,诊断即可成立。CTG重复明显扩增,常见于肌强直性营养不良妇女所生子女,这是先天性肌强直性营养不良的重度表型,也是能预料的。另一肌强直性营养不良位点(DM-2)已标定在染色体3q。DM-2的临床表现相似,但肌肉软弱比与19q连锁的DM-1更为近端。DM-2的RNA转录可能也有类似改变。DM-2最初称为近端肌强直性营养不良(PROMM),以肢体近端软弱和肌痛为特征,心肌及其他脏器受累可能比DM-1时少。

肌强直性营养不良患者,偶因肌强直症状明显而需给予治疗。苯妥英是治疗肌强直最安全的药物,而奎宁、妥卡尼(tocainide)和美西律(mexiletene)则可使心律失常加剧。每年应作心电图,必要时安置起搏器。睡眠性呼吸暂停者,正压呼吸装置可有助益。镇静剂及阿片类皆须慎用,因可使呼吸运动异常更为加剧。肌强直性营养不良病人,全麻时有可能发生心肺并发症。足下垂者可用支助。

远端肌营养不良

虽然很多肌病时远端软弱皆甚突出(表461-3),但有些遗传情况不同的病变,被认为是远端肌营养不良。现有两类迟发性成年起病的常染色体显性遗传病。一类是发生在斯堪的纳维亚地区的**Welander型远端肌营养不良**,年届40岁~60岁时起病,前臂伸肌和手固有肌选择性软弱和萎缩,以后波及小腿前面肌肉和足部小肌。显性基因纯合子患者,起病较早,近端肌肉亦可受累。另一是在芬兰、法国和美国人中发现的**胫肌营养不良**,始发于胫前诸肌,以后波及上肢远端。所有这些病变时,血清CK水平皆可增高,肌肉活检可见不同程度肌营养不良性改变。所有这些病变都是进行性经过,随着时间的推移,近端肌肉亦将受累,患者亦不能离床活动。染色体连锁皆已发现,基因损害大多也已确定(表463-1)。

肌原纤维性肌病(myofibrillar myopathy)亦称**结蛋白**(desmin)肌病,为杂合类肌营养不良,表现为远端或肢带型软弱。肌原纤维肌病不是单一病种,经查有些宗族是11q21-23上αβ-晶体蛋白陪伴蛋白(αβ-crystallin chaperone protein)缺陷;有些是2p35上结蛋白基因突变;还有一个家族是与12号染色体连锁。多数宗族皆为常染色体显性遗传,但散发病例亦有之。心肌病常见。肌肉活检可见空泡、胞质包涵体、结蛋白及其他蛋白如肌强蛋白、β-淀粉样前体蛋白等聚集。

眼咽肌营养不良

眼咽肌营养不良(oculopharyngeal muscular dystrophy)为常染色体显性遗传,分子遗传学缺陷是染色体14q11**聚腺苷酸结合蛋白2基因**(poly〈A〉binding protein 2 gene;PABP 2)内三联体GCG重复的扩增。但PABP功能和该蛋白突变何以能引起肌病,现仍未详。年届五或六旬时出现,表现为进行性上睑下垂继以吞咽困难。以后所有眼外肌和其他肢体肌肉亦可受累。但不致发生复视。肢体软弱一般为肢带型,但有几种远端明显受累。多数病人病情进行徐缓。患者可能死于吸入性肺炎,或因未注意适当营养而死于饥饿。贲门失弛缓(achalasia)可能须手术矫治(环咽肌切开术,cricopharyngeal myotomy),或插胃管饲食。血清CK水平正常或稍增高。肌肉活检可

见非特异性肌病改变，肌纤维有带边空泡，电镜可见8.5 nm核内细丝。

形态学表现不同的先天性肌病

先天性肌病与肌营养不良有以下三方面不同：首先，它们在光学和电子显微镜下，各有典型形态学改变。其次，就病名本身而言，先天性肌病意为出生时即常有肌张力减低，以后再发生运动障碍。第三，大多数肌病都为相对非进行性，结局亦比肌营养不良为佳。但以上三条，都有例外。先天性肌病亦可于儿童时期甚至成人早期起病，有些先天性肌病病情严重，终至死亡。此外，随着对先天性肌病分子遗传学缺陷认识的深入，它们与肌营养不良的区别也变得更加困难。

这些肌病的共同临床特征是肌肉质量减少（无肥大），身材瘦长，脸窄，并有骨畸形（腭弓高，漏斗胸，脊柱后侧凸，髋脱位，弓形足），肌牵张反射（stretch reflexes）消失或减弱。多数病人都有肢带软弱现象，有些家族为远端软弱（表461-3）。血清肌酸激酶（CK）水平中度增高或正常，肌电图（EMG）一般为肌病型改变，亦可正常。遗传方式不一。

中心核肌病

中心核肌病（central core myopathy）为常染色体显性遗传，也有散发。此病与染色体19q13.1上**肉桂碱受体基因**（ryanodine receptor gene）突变有关。恶性体温过高（malignant hyperthermia）病人也有此基因突变，故此病可能为等位基因性。肉桂碱受体基因缺陷何以引起这些病变，此中机制仍未洞悉。

表463-2

形态学表现不同的先天性肌病

中心粒肌病
线（杆）状体肌病
中央核（肌小管性）肌病
严重X连锁隐性型
较轻常染色体隐性和显性型
先天性纤维类型比例失调
多粒/小粒性肌病
指纹小体肌病
肌小管性肌病
还原小体肌病
三片层肌病
透明蛋白性肌病并有肌原纤维局灶性溶解
肌原纤维肌病

线状体肌病

线状体肌病（nemaline myopathy）为先天性肌病，组织学特征是肌纤维内有线状体（杆状体）存在。临床上此病可以严重新生儿型出现，患儿因呼吸（膈肌）受累一般于生后1年死亡，亦可以轻度静止或缓渐进行性病变，而于出生或儿童早年出现。线状体肌病属常染色体隐性或显性遗传。常染色体隐性遗传家族大多与染色体2q有关，伴肌动蛋白（nebulin）为其可能备选基因。有些常染色体显性家族已锁定染色体1q上α-原肌球蛋白基因（α-tropomyosin gene）。有些病例为散发性。

中央核（肌小管性）肌病

中央核（肌小管性）肌病（centronuclear 〈myotubular〉 myopathy）的组织学特征是很多肌纤维内有大型中央核出现。由于此征初看很像胚胎肌肉，故亦称**肌小管性肌病**，但中央核肌病并非肌小管发育停止所致。分子缺陷为Xp28上**肌小管蛋白**（myotubularin）基因突变。肌小管蛋白为一磷酸酯酶，对肌细胞生长和分化有重要作用。像线状体肌病一样，亦可以严重病变出现在新生儿期，或以静止性或缓渐进行性方式而于出生至成年期间出现。所有形式的中央核肌病皆有上睑下垂和眼肌麻痹，并可据此而与先天性肌病鉴别。因为在临床表现上是相似的。严重婴儿型病变一般为X连锁隐性，伴有呼吸功能障碍。患儿多于婴儿期死亡，少数幸存至儿童期，一般亦有重大病变。

先天性纤维类型比例失调

先天性纤维类型比例失调（congenital fiber-type disproportion）是指Ⅰ型小肌纤维数量增多。所有先天性肌病中，这是了解最少的一种。多数病人出生时即有肌张力减低，但为相对良性和非进行性病程。遗传缺陷不详。

代谢性肌病

代谢性肌病（metabolic myopathies）（第213章）

包括:(1)葡萄糖、糖原代谢病;(2)脂类代谢病;(3)线粒体病。还有一类是腺嘌呤核苷酸利用方面的,争议尚多(表463-3)。

葡萄糖、糖原代谢病

葡萄糖及其贮存形式糖原,是肌肉短期(主要为无氧)能量需要的必备来源。葡萄糖和糖原代谢失常(统称糖原病〈glycogenesis〉),临床有两种不同表现。一类是**动态**症候,表现如运动耐受不良、疼痛、痛性痉挛和肌红蛋白尿(Ⅴ、Ⅶ、Ⅷ、Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ型)等。另一为**静态**症候,即固定性软弱而无运动耐受不良及肌红蛋白尿病(Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ型)。但两类中有时亦有重合。

表 463-3

代谢性和线粒体性肌病

糖原代谢缺陷
- Ⅱ型:α-1,4-葡萄糖苷酶(酸性麦芽糖酶)
- Ⅲ型:脱支酶
- Ⅳ型:分支酶
- Ⅴ型:磷酸化酶*(McArdle病)
- Ⅶ型:磷酸果糖激酶*(Tarui病)
- Ⅷ型:磷酸化酶B激酶*
- Ⅸ型:磷酸甘油酸激酶*
- Ⅹ型:磷酸甘油酸变位酶*
- Ⅺ型:乳酸脱氢酶*

脂类代谢缺陷
- 肉碱棕榈酰基转移酶*
- 原发性系统性或肌肉肉碱缺乏
- 继发性肉碱缺乏
- β-氧化缺陷
- 药物(丙戊酸)

嘌呤代谢缺陷
- 肌腺苷酸脱氨酶缺乏*

线粒体肌病
- 丙酮酸脱氢酶复合体缺乏(包括Leigh综合征)
- 进行性眼外肌麻痹(PEO)
- 常染色体显性并有多发性线粒体DNA缺失
  - 腺嘌呤核苷酸转运蛋白1(ANT 1)
  - TWINKLE
  - 聚合酶γ
  - Kearns-Sayre综合征
- 线粒体脑病并有乳酸中毒及卒中样发作(MELAS)
- 肌阵挛性癫痫和红纤维破损不整(MERRF)
- 线粒体匮乏综合征
- Leigh综合征和神经病、共济失调、色素沉着性视网膜炎(NARP)
- 琥珀酸脱氢酶缺乏*

*能引起运动耐受不良和肌红蛋白尿的缺乏症。

11种糖原病中,只有葡萄糖-6-磷酸酶(Ⅰ型)和肝磷酸化酶(Ⅵ型)缺乏是不影响肌肉的。影响肌肉的糖原病,一般都是常染色体隐性性状,只有磷酸甘油酸激酶(phosploglycerate kinase)例外,为X连锁性。

运动耐受不良或肌红蛋白尿的糖原病

糖原病并有运动耐受不良或肌红蛋白尿症包括肌磷酸化酶(Ⅴ型)、磷酸果糖激酶(PFK;Ⅶ型)、磷酸化酶B激酶(PBK;Ⅷ型)、磷酸甘油酸激酶(PGK;Ⅸ型)、磷酸甘油酸变位酶(PGM;Ⅹ型)、乳酸脱氢酶(LDH;Ⅺ型)等缺乏的临床常见症候是儿童时期运动耐受差,以后可因劳累而致肌痛,年届20~30岁时出现肌红蛋白尿(myoglobinuria)。很多病人短暂休息后又能恢复平静呼吸,仍以原先活动水平,继续运动。肌痛是由于电活动静止性挛缩,与三磷酸腺苷(ATP)匮乏无关,但其发生机制仍未明了。本病早期检查肌力、血清肌酸激酶(CK)水平和肌电图(EMG)一般正常,但随着年龄老化,亦可出现改变。横纹肌溶解发生严重肌红蛋白尿后,针刺肌电图可见肌病单位及纤颤。前臂运动试验后,肌磷酸化酶、PFK和PGK缺乏病例,静脉乳酸水平不增高,只有PBK、PGM和LDH缺乏时部分增高。肌肉活检可见肌纤维坏死与再生散在,特别是发生横纹肌溶解后。

PFK缺乏时,有些病例发生高尿酸血症和痛风,并因红细胞酶部分缺陷而有轻度溶血性贫血。PGK突变引起严重溶血性贫血和神经缺陷而无肌痛,或引起肌病而只有上述早期改变。LDH缺乏与一种皮疹有关,因为M-乳酸脱氢酶是该酶在皮肤的主要表达形式。

有些病变(肌磷酸化酶、PFK型)组织化学染色方便可行,但确诊仍须生化分析,证实酶的缺乏,或由分子检查明确特异性突变。除PBK缺乏外。所有糖原病的突变都已查明。虽然这些病变都无特异疗法,但有氧运动训练和高蛋白膳食不失为一合理疗法。

固定性软弱而无运动耐受不良的糖原病

α-葡萄糖苷酶(α-glucosidase)即酸性麦芽糖酶(acid maltase),为溶酶体酶,作用为促使糖原分解为葡萄糖,此酶缺乏时,糖原聚集于溶酶体内,或以游离形式出现于胞质。染色体17q21上已发现α-葡萄糖

苷酶基因突变。治疗以支持疗法为主，特别是就呼吸功能减退而言。现知共有 3 种变异型。**婴儿型**即 **Pompe 病**，出现于婴儿早期，全身性和迅速进行性软弱及心脏、舌和肝肿大。组织中广泛性糖原过多，包括下运动神经元。患儿 2 岁前即死于循环呼吸衰竭。**儿童（幼儿型）**即婴儿及儿童早期出现的肌病。近端软弱比远端为重，腓肠肌增大有如肌营养不良。糖原过多不很明显，且只限于肌肉。心肌（而非肝脏）亦可受累。患者可于 20 岁前死于呼吸衰竭。**成年型**出现于二至七旬，为进展徐缓的肢体肌肉软弱，有如肢带肌营养不良，或以肩腓症候出现。患者常以隐约呼吸障碍发展为呼吸衰竭。成年型不侵害心和肝脏。所有 3 型血清 CK 水平皆为中度增高。患肌处肌电图为肌病性改变和大量异常电兴奋性，包括肌强直性放电，特别是脊旁肌。但临床无肌强直表现。肌肉活检为空泡性肌病，空泡中糖原含量高，酸性磷酸酶反应强烈。无论肌肉、皮肤成纤维细胞或淋巴细胞如有 α-葡萄糖苷酶缺乏，诊断即可确定。

Danon 病的临床和组织学表现皆与成年型 α-葡萄糖苷酶缺乏相似，包括糖原聚集，但尚未发现酶缺乏。缺陷是 *LAMP* 突变。

脱支酶缺乏（debranching enzyme deficiency）为一罕见病，侵害肝、心或横纹肌，酶基因已标定在染色体 1p21。此病最常见于儿童，以肝大及空腹血糖减低出现，成年后即可自愈。少数病人可于儿童或成年时期（后者更多）发生近端与远端病废性肌病。患者运动耐受差，前臂试验乳酸反应低下，肌红蛋白尿则罕有之。CK 水平增高，肌电图为肌病性改变和电兴奋性失常。

分支酶缺乏（branching enzyme deficiency）时很多脏器都有症候。婴儿期以进行性肝和心脏功能失常出现，患儿可于生后 1 年内夭亡。肌软弱情况不一，如有，以舌受累最重。

脂肪酸代谢病

脂类是持续运动期间肌肉有氧代谢能量需要所必需的。血清长链脂肪酸是肌肉代谢的主要脂类燃料。它们是以肉碱酯（carnitine esters）形式进入线粒体的，通过 β-氧化而代谢。肉碱棕榈酰基转移酶Ⅰ（CPTⅠ）把胞质酰基辅酶 A（CoA）转化为酰基肉碱（acylcarnitine），再由肉碱酰基转移酶转运至线粒体，交换肉碱。线粒体内膜的 CPT Ⅱ重组酰基辅酶 A。肉碱、CPT 或 β-氧化酶缺乏，可使肌肉脂类代谢失常。

像糖原代谢途径缺陷一样，肌病的脂肪酸代谢症候亦可为动力性运动耐受不良，或为静态肌软弱及脂类贮存性肌病。后者可能由于原发性肉碱缺乏，或为脂氧化的另一缺陷和继发性肉碱缺乏。此外，有些脂类代谢障碍能引起多脏器代谢危象，而陷于肝衰竭及意识状态失常的境 地（Reye 综合征）。脂类代谢障碍大多是散发的，据信为常染色体隐性性状。

肉碱棕榈酰基转移酶缺乏

肉碱棕榈酰基转移酶（carnitine palmitoyl transferase；CPT）有Ⅰ、Ⅱ两型。CPT Ⅰ缺乏，可在婴儿或儿童期以肝功能失常出现，引起 Reye 综合征样症候而有低酮症性低血糖、脑病、血氨增高和肝功能失常等表现。CPT Ⅱ缺乏主要为劳力性肌痛和肌红蛋白尿。这是随同肌红蛋白尿出现的最常见并可界定的代谢缺陷。这些发作与糖酵解缺陷时的情况不同，即它们是在长时间运动、停食、热病或其他可使肌肉对游离脂肪酸依赖性增加的激发因素之后发生的。但与 MeArdle 病不同，CPT 缺乏者能耐受短时剧烈运动，亦无再度恢复平静呼吸的现象。休息时肌力和 CK 水平皆正常。禁食可使 CK 水平增高，也不会像正常那样发生酮病。血清和肌肉中肉碱水平一般正常。肌电图正常，但横纹肌溶解后可见肌病性改变。前臂运动后，血氨和乳酸增加如常。肌肉活检一般正常，唯横纹肌溶解后可有肌病性损伤改变。诊断须测定肌肉中 CPT 活力。虽无特异治疗，但增加糖类摄入和进餐次数，可以防止横纹肌溶解的发生。此病为常染色体隐性遗传病，已从染色体 1p32 上鉴定到 CPT Ⅱ基因突变。

肉碱缺乏

原发性肉碱缺乏可以广泛系统性病变出现，亦可只限于肌肉。系统性病变时，由于高亲和性肉碱受体功能缺失，肉碱向多种组织的转运皆生障碍。患者除肌病外，心脏亦受累，并有肝功能失常及低酮症性低血糖和意识状态的改变。肌肉活检可见异常脂类存积。血清、肌肉和其他组织中肉碱水平皆减低。尿中无有机酸排出，提示继发性代谢失常。此病患者补充肉碱即可取得改善。原发性肌肉肉碱缺乏一般在儿童时期以肢带肌病出现。患者肌肉摄取肉碱减少，而

有固定性脂类贮积性肌病,但血清肉碱水平正常。这些病人补充肉碱收效不一。

继发性肉碱缺乏

肉碱缺乏大多继发于β-氧化酶缺陷(如酰基辅酶A脱氢酶缺乏)、线粒体功能失常、肾病、药物代谢失常(如丙戊酸)及其他代谢病。脂类代谢缺陷造成酰基辅酶A分子聚集,并转化为酰基肉碱,而更易由尿排出。此过程即可造成肉碱负平衡,终致肉碱缺乏。丙戊酸代谢障碍亦可因丙戊酸肉碱的排出而继发肉碱缺乏。这些病变大多在儿童早期或婴儿期出现,而有Reye综合征样症候发生。有些幸存成人发生脂类贮积性肌病,而以肢带综合征的临床表型出现。肌肉活检可见脂类积存。游离肉碱水平减低,但酯化肉碱水平可能增高,特别是口服肉碱以补偿匮乏后。尿中有机酸排出异常,是这类病变与原发性肉碱缺乏鉴别的关键线索。由于脂肪酸代谢环节阻滞的不同,尿中排出的酰基肉碱种类亦异,可由质谱法(mass spectroscopy)鉴定具体酶缺乏,作出鉴别。补充肉碱效果不一,有些病人可使代谢发作的次数减少,病情减轻。多种黄素(flavin)依赖性脱氢酶缺乏病例,有些以核黄素(riboflavin)治疗有效。

嘌呤核苷酸代谢失常:肌腺苷酸脱氨酶缺乏

肌腺苷酸脱氨酶(myoadenylate deaminase;MAD)是嘌呤核苷酸循环中的一种酶,MAD通过去氨促使腺苷酸(AMP)转化为肌苷酸(IMP)而对肌肉短时供应搏出量(ATP)。如无MAD,ATP生成即减少。已从劳力性肌病和个别肌红蛋白尿病人中,发现MAD缺乏。前臂运动试验证明乳酸水平增加如常,但氨水平不见增长。肌肉活检MAD染色阴性。MAD基因位于染色体1p13-21,MAD缺乏者多有突变。但这种突变在"正常"群体中频率亦高,故无症状者可能亦有MAD缺乏的生化迹象。因此现在还不清楚:是MAD缺乏引起代谢性肌病,还是该酶缺乏只是重合现象。

线粒体肌病

线粒体肌病(mitochondrial myopathy)引起肢带或眼外肌及其他颅肌缓渐进行性软弱,持续运动时易致疲劳。有些除肌肉外,还可累及多个脏器或系统。很多线粒体肌病时,相当数量肌纤维的肌膜(肌纤维膜)下及肌原纤维间,有结构和功能失常的线粒体聚集。这些纤维在三色染色(trichrome stain)下显示"残红不整"(ragged-red),细胞色素c氧化酶(CCO)反应可能缺失。线粒体肌病的其他常见检验特征还有运动或休息时血清乳酸水平增高,CK水平轻度增高和肌电图肌病性改变。有趣的是,脑脊液(CSF)蛋白含量亦常增高。

线粒体DNA为22个转移RNA(tRNA)、2个核糖体RNA(rRNA)和13个信使RNA(mRNA)编码。13个mRNA翻译为呼吸链复合体聚肽亚单位。一个线粒体tRNA基因突变,会影响到13个线粒体tRNA的正常转译。但由线粒体基因组编码的13种蛋白,在线粒体蛋白中不到5%,主要由核DNA编码,在胞质内翻译并转入线粒体的。

核或线粒体DNA突变,都可引起线粒体病。受精时所有线粒体都是母亲提供的,因此一切线粒体DNA突变都是母亲传递,或在母亲卵子或胎儿早期新发生的。但由于线粒体蛋白大多(95%)是由核基因编码,因此线粒体病可以常染色体显性甚至X连锁方式遗传。

自生化角点而言,线粒体病的缺陷可能由于呼吸链近端(涉及底物转运及利用)或在呼吸链内缺陷。从这点来说,脂类代谢紊乱可以认为是"线粒体"功能失常。供应线粒体的乙酰辅酶A进入三羧酸循环(Krebs cycle)和呼吸链。但脂类病变时一般皆无线粒体结构缺陷或"线粒体肌病"表型。但也有例外,即丙酮酸脱氢酶复合体缺陷所致底物利用失常,由此可致X连锁Leigh综合征及亚急性坏死性脑肌病(subacute necrotizing encephalomyopathy)。虽然肌肉活检可见破损不整的红纤维,但中枢神经系统异常可使神经肌肉异常掩匿不显。

大多数线粒体病是由于线粒体呼吸链中生化缺陷,由此可能累及辅酶Q和5种不同酶复合体,即复合体Ⅰ(还原型腺嘌呤二核苷酸〈NADH〉-辅酶Q氧化还原酶);复合体Ⅱ(琥珀酸脱氢酶);复合体Ⅲ(辅酶Q-细胞色素C氧化还原酶);复合体Ⅳ(细胞色素C氧化酶);复合体Ⅴ(ATP酶合成酶)。电子传递复合体缺陷的临床、生化和遗传表现明显而多样化,这是因为每一种复合体都有多个亚单位,而某一复合体的不同亚单位又是由不同基因编码的,有些又是由线粒体而非核DNA编码,有些亚单位还有组织特异性。

累及肌肉的特异性线粒体病：进行性眼外肌麻痹

严重上睑下垂和进行性眼外肌麻痹（progressive external ophthalmoplegia；PEO）是线粒体病的标志。常以上睑下垂出现，一般是在儿童时期最先发现的。随着眼肌麻痹的发展，症候常趋完全。但患者并无复视。还可出现肢带型软弱，轻重不一。肌肉活检可见典型的破损不整红纤维，电镜可见线粒体结构异常及“停车场”样晶状体旁包涵体（“parking-lot” paracrystalline inclusion）。

线粒体病所致 PEO 有单个或多发性线粒体 DNA 缺失。线粒体单项缺失为**Kearns-Sayre 综合征**，可有不同多系统异常，如色素沉着性视网膜炎、心脏阻滞、耳聋、身材短小、共济失调、第二性征迟现、末梢神经病和呼吸动力（ventilatory drive）不足。该综合征在20岁前出现。Kearns-Sayre 综合征是线粒体单一大缺失引起的，只以散发性突变出现。

多发性线粒体缺失的 PEO 病人，为常染色体显性遗传，有些已定位于染色体 10q22-23 及 3q14-21。母方遗传亲属中还有线粒体 tRNA 点突变报道。此病症状发生比 Kearns-Sayre 综合征迟，常伴有不同程度脑肌病和神经病。

肌阵挛性癫痫和破损红纤维（MERRF）

肌阵挛性癫痫（myoclonic epilepsy）和红纤维破损不整（ragged-red fibers）病人，临床有肌阵挛、全身性癫痫发作、共济失调、痴呆、感觉神经性耳聋、视神经萎缩及肢带型肌软弱等不同症状。有些病人还有感觉运动性末梢神经病、心肌病和皮肤脂肪瘤。上睑下垂及眼肌麻痹一般皆无。多数病人为 tRNA 编码的线粒体 DNA 都有点突变，此病亦由母方遗传。

线粒体脑肌病并有乳酸中毒及卒中样发作（MELAS）

MELAS 病人早年发育正常，40岁前发生偏头痛样头痛及卒中，并有乳酸中毒。其他常见症候如痴呆、耳聋、发作性呕吐、共济失调、昏迷和糖尿病等。上睑下垂及眼肌麻痹不常见。MELAS 亦由母方遗传，原因为 tRNA 编码的线粒体 DNA 点突变。

线粒体性神经胃肠性脑肌病（MNGIE）

线粒体性神经胃肠性脑肌病（mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy）表现为感觉运动性多神经病、脑 MRI 显示脑白质病和慢性肠假梗阻（POLIP 综合征），患者近端和远端肌软弱，并有上睑下垂。与常染色体显性 PEO 相似，线粒体 DNA 亦有多发性缺失。MNGIE 有些家族性已定位于染色体 22q13。

线粒体 DNA 缺失综合征

线粒体 DNA 缺失综合征（mitochondrial DNA depletion syndrome）出生时或生后不久出现，特征为全身性肌张力减低和软弱，其他症候如心肌病、肾小管缺陷、癫痫发作和肝衰竭等。婴儿可有呼吸衰竭，很多患儿生后1年内死亡。还有一种良性婴儿型，患儿肌张力减退，但尚能生存，2～3岁前似仍正常。

LEIGH 综合征

常于婴儿或儿童早期出现，表现如意识状态失常、广泛性肌软弱或肌张力低下、呕吐、共济失调、上睑下垂及眼肌麻痹、癫痫发作和呼吸衰竭等。此病一般都会致死。分子遗传特征不一。

线粒体肌病并有复发性肌红蛋白尿

运动激起复发性肌红蛋白尿，线粒体病时不常见。非发作期患者情况正常。这是一种遗传异质性病变，包括多发性线粒体 DNA 缺失（常染色体隐性遗传）、线粒体点突变（母方遗传）以及为琥珀酸脱氢酶编码的核 DNA 突变（复合体Ⅱ）等。

通道病（非营养不良性肌强直及周期性麻痹）

肌强直（myotonia）可分为营养不良性和非营养不良性两大类。非营养不良性肌强直和周期性麻痹是由于肌肉内不同通道突变引起的（表 463-4），这类病变即通常所称**通道病**（chanelopathies）。

表 463-4

通道病及其相关病变

病变	临床特征	遗传方式	染色体	基因
氯通道病				
先天性肌强直				
Thomsen 病	肌强直	常染色体显性	7q35	*CLC*1
Becker 病	肌强直和软弱	常染色体隐性	7q35	*CLC*1
钠通道病				
先天性反常肌强直病	反常性强直	常染色体显性	17q13.1-13.3	*SCNA4A*
高钾血症性周期性麻痹	周期性麻痹并有肌强直和反常性肌强直	常染色体显性	17q13.1-13.3	*CNA4A*
低钾血症性周期性麻痹	周期性麻痹	常染色体显性	17q13.1 – 13.3	*SCNA4A*
钾加剧性肌强直				
波动性肌强直	肌强直	常染色体显性	17q13.1-13.3	*SCNA4A*
持续性肌强直	肌强直	常染色体显性	17q13.1-13.3	*SCNA4A*
乙酰唑胺有效性肌强直	肌强直	常染色体显性	17q13.1-13.3	*SCNA4A*
钙通道病				
低钾血症性周期性麻痹	周期性麻痹	常染色体显性	1q31-32	二氢吡啶受体
Schwartz-Jampel 综合征(软骨营养不良性肌强直)	肌强直;畸形	常染色体隐性	1p34.1-36.1	基底膜蛋白聚糖
波纹性肌病	肌耸起或僵硬	常染色体显性	1q41	小窝蛋白 3
Anderson 综合征	周期性麻痹,心律失常,面容特殊	常染色体显性	不详	KCNJ2-Kir 2.1
Brody 病	弛缓迟延,肌电图无肌强直征	常染色体隐性	16p12	钙 ATP 酶
恶性体温过高	麻醉诱发弛缓迟延	常染色体显性	19q13.1	肉桂碱受体

ATP 酶 = 三磷酸腺苷酶。

氯离子通道病

先天性肌强直(myotonia congenita)是染色体7q35上肌肉氯通道基因点突变所致。有常染色体显性和隐性,为等位性。常染色体显性即 Thomsen 病,常染色体隐性即 Becker 肌强直,皆为良性,伴有肌肥大及动作、叩击和电刺激性肌强直。寒冷可使肌强直加剧,持续运动则可使之减轻(“热身现象”,warmup phenomenon)。心脏及其他脏器皆无受累。Thomsen 病患者无肌软弱,但 Becker 先天性肌强直病人肌力波动,可能出现肢带性软弱。先天性肌强直病人很少诉述疼痛,据此亦可与近端强直性肌病(PROMM)鉴别。膜缺陷为氯电导性明显减低,由此所致兴奋亢进和后去极化(after-depolarization),引起非随意性肌强直电位。很多病人无需治疗,但奎宁、普卡酰胺、苯妥英钠和美西律等药物可使肌强直症状减轻。

钠通道病

有几种常染色体显性疾病,是染色体 17q23-25 上钠通道(*SCN4A*)基因点突变所致。所有患者都在10岁内出现症状,持续终生,各型临床表现有很大重合。**先天性反常肌强直病**(paramyotonia congenita)(Eulenburg 病)患者为反常性肌强直,即肌强直可因反复运动而加剧。这在病人反复强力闭眼后表现最为明显,如此反复数次后,患者即不能睁眼。低温可使肌强直加剧。此型肌强直可以钠通道阻滞剂如美西律治疗。

高钾血症性周期性麻痹(hyperkalemic periodic paralysis)的特征是持续1~2小时的发作性软弱。禁食、运动后休息和摄入高钾食品或药物皆可促使发作。发作期间患者反射消失,感觉仍正常,亦无眼及呼吸肌软弱。发作期间血清钾水平可能增高,亦可不高,故称**钾敏感性周期性麻痹**更为准确。非发作期肌力一般正常,但有些病人可有轻度肢带性肌软弱。有些钾敏感性周期性麻痹家族还有肌强直或反常肌强直症。软弱发作很少严重到须予急性治疗的程度,口服糖类或葡萄糖可使软弱减轻。防止发作可用噻嗪类利尿剂、β-激动剂和预防性措施,后者包括低钾高糖食谱,防止停食、剧烈活动和受寒等。

钠通道肌强直(sodium-channel myotonia)是一组因钠通道分子缺陷而发生的钾敏感性病变,但无周期

性麻痹及反常肌强直表型，它们是**乙酰唑胺激动性肌强直**（acetazolamide-responsive myotonia）、**波动性肌强直**（myotonia fluctuans）（肌强直每日波动）和**持久性肌强直**（myotonia permanens）。

钙通道病

低钾血症性周期性麻痹是肌膜兴奋性异常增高所致，原因为染色体 1q31-32 上肌肉钙通道 α_1 亚单位的**二氢吡啶受体**（dihydropyridine receptor）对 T 管钙离子起孔道作用，突变使 T 管钙电流减低。发作时钾进入肌细胞，肌肉即失去电兴奋性。患者对胰岛素的钾内流作用的敏感性增加。但钾由细胞外向细胞内转移，是怎样影响到钙通道二氢吡啶受体功能的，此中机制仍未明了。

低钾血症性周期性麻痹为常染色体显性疾病，也是最常见的周期性麻痹，男性较多，女性外显度减低。发作于少年阶段开始，可因运动、睡眠、应激、饮酒和高糖高钠膳食而加剧。发作持续 3～24 小时。患者可能有两腿隐约僵硬或沉重的前驱症状，此时如作轻微运动，即可使一场典型改变发作中途消失。严重发作时，眼、延髓和呼吸肌偶亦受累。本病早期，非发作期检查除眼睑肌强直（约 50%）外皆为正常。以后发作次数可能减少，但很多病人都会发生近端软弱，个别病人可以此而深受其累。

预防措施为低糖、低钠食谱及乙酰唑胺、双氯非那胺（dichlorphenamide）、●螺内酯（spironolactone）和氨苯蝶啶（triameterene）等药物。急性发作时可口服钾剂 30 分钟 1 次，直至肌力改善；但须心电图监护。发作严重特别是有胃肠症状时，可能须注射补钾。

其他类型周期性麻痹，通道病，肌强直

Andersen 综合征为常染色体显性病变，特征为周期性麻痹（血钾增高、减低或正常）、面容特异（眼距增大、身材短小、耳位低下）、QT 间期延长和危及生命的室性心律失常。遗传缺陷已确定在染色体 17q23，为编码 Kir-21 的内向整流钾通道基因 KCNJ2 缺陷。

波纹性肌病（rippling muscle disease）为常染色体显性遗传，特征为叩击或运动引起的局限性暂时性肌肉肿胀或阜起。患者诉述大腿或上臂发紧。谱系分析定位于染色体 1q41。

Brody 病的特征是运动诱导弛缓障碍和肌强直，但肌肉叩击及肌电图皆无异常。此病为常染色体隐性，系染色体 16p12 上 2 型肌纤维肌质网中钙 ATP 酶基因突变所致。

Schwartz-Jampel 综合征为儿童早期 ATP 酶的常染色体隐性病变，特征为软骨营养不良、身材短小、骨和关节畸形、多毛、睑裂狭小（blepharophimosis）和肌肉僵硬。肌肉松弛迟延，临床表现有如肌强直，但肌电图上为非变异性（非肌强直性）持续高频电活动。

恶性体温过高（恶性高热）（malignant hyperthermia）是由除极性肌弛缓剂和氯烷（halothane）类吸入麻醉剂诱导的剧烈肌强直、发热和心动过速。一般是在手术中出现症状，但亦可在术后初现。患者过去麻醉时可无症状。发作时肌酸激酶（CK）水平剧增，并有肌红蛋白尿出现。此病系肌质网钙通道（肉桂碱受体）钙释出过多所致。有些病人染色体 19q13 上肉桂碱受体基因发现突变，与中心核病时突变的基因相同。但恶性体温过高似为遗传异质性，有些家族的染色体定位不同。症状治疗可用丹曲林（dantrolene），高危病人应注意回避已知能激发此症的麻醉剂。家族中有一成员发生恶性高热，应警惕其他成员是否亦有此风险。

神经性肌强直（neuromyotonia）即**Isaacs 综合征**，为自身免疫病，系作用于末梢神经电压选通性钾通道（VGKC）的抗体所致，因此它虽不是原发性肌病，却为一获得性通道病，对肌肉活动有重大影响。这些通道的灭活，使得运动神经高度亢奋，肌纤维持续活动，甚至睡眠时亦不稍停。临床上可见非随意性肌活动，从皮表亦可看到连续不断的细小起伏运动（肌纤维颤搐，myokymia）。还可出现多汗、末梢神经病和肌肉僵硬。肌电图证实肌纤维颤搐电位，为自发性运动性电活动的极高频爆发（150～300 Hz），即神经性肌强直现象。有些病例与肿瘤有关，如胸腺瘤（可能伴有重症肌无力）、小细胞性肺癌、淋巴瘤等。CK 水平可能轻度增高，脑脊液（CSF）蛋白增高，有寡克隆泳带（oligoclonal bands），血清中有 VGKC 抗体。治疗可用免疫抑制剂，症状治疗可用苯妥英钠或卡马西平，或切除恶性损害。有一种常染色体显性神经肌强直，患者尚有共济失调或遗传性末梢神经病。

僵人综合征

僵人综合征（stiff-person syndrome）为一获得性自身免疫病，表现为近端肌肉高度僵硬，特别是脊旁肌。因肌肉痉挛而致脊柱高度前凸（hyperlordosis），一切活动都慢而费力。运动单位高度活动是由于谷

表 463-5

周期性麻痹的继发性病因
低钾血症性
甲状腺毒症
原发性醛固酮增多症(Conn 综合征)
肾小管性酸中毒(如 Fanconi 综合征)
球旁器增生(Barter 综合征)
胃肠道钾流失
绒毛腺瘤
泻剂滥用
胰的非胰岛素分泌瘤及腹泻
非热带性口炎性腹泻
钡中毒
排钾利尿剂
两性霉素 B
甘草
皮质激素
甲苯中毒
对氨基水杨酸
甘珀酸(生胃酮)
高钾血症性
Addison 病
醛固酮减少症
补钾过多
潴钾利尿剂
慢性肾衰竭

氨酸脱羧酶的自体抗体,该酶为合成 γ-氨基丁酸(GABA)的主酶,而使中枢神经系统脱抑制(deinhibition)。血清 CK 水平增高,肌电图休息时亦可见持续性运动单位活动,患者不能随意抑制。有些病人还有胰岛细胞抗体而发生糖尿病。对症治疗可用地西泮;免疫抑制疗法可使病情大为改善。

周期性麻痹的检查

任何以血钾增高或减低性周期性麻痹而启动检查的病人,皆须排除继发性病因(表 463-5)。原发性周期性麻痹时,发作期间血清钾水平可低、可高亦可在正常范围;非发作期则为正常。反之,钾流失或潴留所致继发性周期性麻痹时,发作甚至非发作期血清钾水平都是减低或增高的(第 112 章)。

甲状腺毒性周期性麻痹与低血钾性周期性麻痹相似,此症最常见于亚洲和拉美青年男子。β-肾上腺素能性阻滞剂可使发作频度减少,病情减轻,但最终治疗仍须针对甲状腺毒症。

周期性麻痹发作期间,应每 15～30 分钟测定血钾 1 次,以了解肌力减弱及改善时的改变方向。心电图亦有助于血钾增高和减低的了解。发作期间 CK 水平常增高,非发作期一般正常。常规肌电图在非发作期也是正常的,但运动后复合运动性动作电位振幅可能减低(运动试验),从而证实周期性麻痹的存在(但不能确定病因)。非发作期肌肉活检可见肌纤维内有空泡或小管聚集。但发作期无需为观察这些改变而做活检。低钾性周期性麻痹的激发试验如口服或注射葡萄糖(加胰岛素否酌定);高钾性周期性麻痹可反复口服钾剂。试验须在心脏监护和静注途径通畅的严密监督下进行。

炎症性肌病及其他肌病

炎症性肌病(第 283 章)

炎症性肌病(inflammatory myopathies)包括各种以肌软弱为特征、肌肉活检有炎症性改变的获得性、非遗传性病变(表 463-6)。它们大多都有肌酸激酶(CK)

表 463-6

炎症性肌病的分类
特发性
多肌炎
皮肌炎
与其他结缔组织病的重合综合征(硬皮病,系统性红斑狼疮,混合性结缔组织病,Sjögren 综合征,类风湿性关节炎,结节性多动脉炎)
结节病及其他肉芽肿性肌炎
Bechet 综合征
炎症性肌病和嗜酸性粒细胞增多
嗜酸性粒细胞增多性多肌炎
弥漫性筋膜炎并有嗜酸性粒细胞增多
局灶性肌炎
骨化性肌炎
感染性
细菌性:金黄色葡萄球菌,链球菌,大肠杆菌,耶尔森菌,军团菌,气性坏疽(魏氏梭菌),麻风性肌炎,Lyme 病(伯氏疏螺旋体)
病毒性:流感及其他病毒(腺病毒、柯萨奇病毒、埃可病毒、副流感病毒、EB 病毒、虫传病毒、巨细胞病毒)感染后急性肌炎,反转录病毒相关性肌病(HIV,HTLV-1*),乙型和丙型肝炎
寄生虫性:旋毛虫病(旋毛虫),弓形虫病(鼠弓形虫),囊尾蚴病,肉孢子虫病,锥虫病(猪肉绦虫)
真菌病:念珠菌病,隐球菌病,孢子丝菌病,放线菌病,组织胞浆菌病

* HIV = 人类免疫缺陷病毒;HTLV-1 = 人嗜 T 淋巴细胞病毒 1 型。

表 463-7

特发性炎症性肌病的临床和实验室检查

	性别	一般起病年龄	皮疹	软弱类型	CK 水平	肌肉活检	IS 疗效	常见伴随病变
皮肌炎	女＞男	儿童和成人	有	近端＞远端	增加（可达正常 50 倍）	肌束膜和血管周围炎症；CD4⁺T 细胞，B 细胞；血管有 MAC、Ig、Cl 沉积	有	心肌炎，间质性肺疾病，血管炎，其他结缔组织病，癌症
多肌炎	女＞男	成人	无	近端＞远端	增加可达正常 50 倍	肌内膜炎，CD8⁺T 细胞，巨噬细胞	有	心肌炎，间质性肺疾病，其他结缔组织病，癌症？
包涵体肌炎	男＞女	老人（＞50 岁）	无	近端＝远端，好发于指/腕屈肌，膝伸肌	增加（＜正常 10 倍）	肌内膜炎症；CD8⁺T 细胞，巨噬细胞，带边空泡；淀粉样物沉积；EM；15～18nm 管丝	无	神经病

IS＝免疫抑制；MAC＝攻膜复合物；Ig＝免疫球蛋白；C＝补体；CK＝肌酸激酶。

水平增高、肌电图（EMG）上肌病性改变和肢带型肌软弱等表现。个别炎症性肌病亦可出现远端局灶性或其他特定肌肉的选择性受累。炎症性肌病大多都被认为是特发性，但病因实未明了，有谓系自身免疫所致。特发性炎症性肌病的 3 种主要类别是：**皮肌炎**（dermatomyositis）、**多发肌炎**（polymyositis）和**包涵体肌炎**（inclusion body myositis）。这些肌炎在临床和组织病理学上都不相同（表 463-7）。多肌炎和皮肌炎在本书第 283 章中另有详述。

包涵体肌炎为起病隐匿、发展徐缓的近端和远端肌软弱。由于病情发展甚慢，故诊断亦滞后，平均于症状发生后 6 年作出诊断。此病通常于 50 岁后开始，也是老人最常见的炎症性肌病。患者男多于女。肌肉受累情况亦具特色，早期软弱和萎缩见于股四头肌（膝伸肌）、前臂掌侧诸肌及胫前肌（踝背屈肌）等处。以上肌群受累常不对称，故与皮肌炎和多肌炎时的对称性软弱不同。患者常因指屈肌软弱而不能握拳。肩和髋带肌肉亦常有一定程度软弱。面肌软弱和吞咽困难分别约见于近 1/3 和 1/2 病例。虽然多数病人皆无感觉症状，但临床和电生理检查约 30% 病例有远端感觉性末梢神经病迹象。四头肌牵张反射常减低，特别是四头肌萎缩已甚严重时。虽无肌痛症状，但随着四头肌进行性软弱和膝反屈（翻膝）（genu recurvatum）的出现，常有膝痛发生。包涵体肌炎病人不致有心、肺及恶性损害，CK 水平不增高或只微增，血沉一般正常，肌肉活检是诊断包涵体肌炎必不可少的。

免疫疗法能改善皮肌炎和多肌炎患者的肌力和功能，但免疫抑制疗法和丙种球蛋白静脉注射对包涵体肌炎一般皆无效验。

包涵体肌炎治疗虽无功效，但病人仍能享有正常天年。很多病人仍能离床活动，但常需手杖为助，长距离则需轮椅。有些病人陷于严重困境，不出 10～15 年即需轮椅。很多所谓类固醇无效或顽固性多肌炎病人，实际上是有包涵体肌炎。

其他特发性炎症性肌病

重合综合征

所谓**重合综合征**（overlap syndrome）是指炎症性肌病与另一已充分界定的结缔组织病偕发的一些疾病，这些偕发病如硬皮病（第 281 章）、系统性红斑狼疮（第 280 章）、Sjögren 综合征（第 282 章）、类风湿性关节炎（第 278 章）、混合性结缔组织病和结节性多动脉炎（第 284 章）等。以上疾病中，约 10% 患者伴有皮肌炎或多肌炎的临床与组织学症候。有人认为伴有重合综合征的肌炎，免疫抑制治疗比皮肌炎和多肌炎更易收效。

嗜酸性多肌炎

嗜酸性多肌炎（eosinophilic polymyositis）一般是作为嗜酸性粒细胞增多综合征（hypereosinophilic syndrome；第 184 章）的组成而发生的。在无寄生虫感染情况下的末梢嗜酸粒细胞增多，伴有肌肉、末梢神经、肺、心、皮肤和中枢神经系统等多系统病变。肌内膜炎症主要即为嗜酸性粒细胞浸润。免疫抑制疗法收效不一，预后一般不佳。

伴有嗜酸性粒细胞增多的弥漫性筋膜炎

伴有嗜酸性粒细胞增多的弥漫性筋膜炎(diffuse fasciitis with eosinophilia)亦称Shulman综合征,末梢嗜酸性粒细胞增多,并有硬皮病样疼痛性皮肤改变、挛缩、肌痛、关节痛和发热等症候。但与嗜酸性多肌炎不同,心、肺及其他脏器不致受累。实验室检查可见高丙球血症(hypergammaglobulinemia)和血沉加速,CK水平偶亦增高。证实筋膜因嗜酸性粒细胞浸润而增厚,须作皮肤全层活检(full-thickness biopsy)。炎症还可波及下方邻近的肌肉。预后良好,皮质激素治疗一般皆可迅速收效。复发不多。

有时伴有结节病的肉芽肿性肌病

结节病(sarcoidosis)病人肌肉中可能出现无症状性肉芽肿,或有CK水平增高。有时皮下组织和其下肌肉结节性肿胀。这些损害的组织病理学表现皆提示结节病。病人还可能发生局灶性肌痛或弥漫性肢带型软弱,系结节性肉芽肿对肌肉的侵害。有症状病人常以皮质激素治疗,但收效甚差。

巨细胞或肉芽肿性肌病,可在无结节病的情况下发生。这些病人大多都有重症肌无力或胸腺瘤(第266章,第464章)。心肌炎亦可为其内容。这些病人皮质激素治疗常能收效。

BEHCET综合征

Behcet综合征为多系统病变,一般皆有皮肤黏膜及眼症候,偶可伴有肌炎和心肌炎。肌炎有局灶也有泛发性的,好发于腓肠部。免疫抑制疗法对肌炎常能收效。

局灶性肌炎

局灶性肌炎(focal myositis)是罕见病,但任何年龄皆可发生。表现为横纹肌中孤立性疼痛性质块,迅速扩大,须与结节病、Behcet病、结节性多动脉炎及肌肉肿瘤(肉瘤或横纹肌肉瘤〈rhabdosarcoma〉)鉴别。小腿最常受累,但可见于任何部位。血清CK水平一般正常。损害活检显示肌内膜单核性炎症细胞浸润及肌纤维坏死。肌炎常能自愈或治愈。少数病人的局灶性肌炎是典型多肌炎的前驱症候。

感染性肌炎

病毒性肌炎

急性病毒性肌炎可以在流感病毒上呼吸道感染的情况下发生。除与典型流感相关的肌痛外,还有近端肌软弱和CK水平增高,肌电图为肌病性运动单位。此症为自限性,但如严重,常伴有肌红蛋白尿,肾衰竭亦偶见。柯萨奇病毒、副流感病毒、腮腺炎、麻疹、腺病毒、巨细胞病毒、呼吸道合胞病毒及埃可病毒等感染(第357章)时,亦可合并类似综合征。

人类免疫缺陷病毒(HIV)感染时,亦可发生炎症性肌病,出现在AIDS的早期或较后期(第414章)。HTLV-Ⅰ感染的神经症候一般为痉挛性轻偏瘫,但亦可发生肌炎(第372章)。

细菌性肌炎

化脓性肌炎(pyomyositis)是肌肉因细菌感染而发生的局灶性或多灶性脓肿。此病在热带、发展中国家和静脉吸毒者中较为常见。通常是由邻近组织感染或血行播散而来的。最常见的病原菌是金黄色葡萄球菌(第311章)、各种链球菌(第308章)、大肠杆菌(第329章)以及各种耶尔森菌(第331章)和军团菌(第307章)等。治疗可用抗生素,严重感染时须对脓肿切开引流。

真菌性肌炎

肌肉真菌感染少见,一般发生在免疫功能不良病人。念珠菌(第385章)是最常见的真菌性肌炎病原。临床有弥漫性肌痛、软弱和发热,并有丘疹性红斑皮疹。

寄生虫感染

最常见的是旋毛虫病(trichinosis),能引起弥漫性炎症性肌炎,易与特发性多肌炎混淆。因吃未制熟猪肉而感染的幼虫迁徙至肌肉,出现发热、肌痛、软弱、心肌炎和中枢神经系统症候。末梢血中嗜酸性粒细胞增多,CK水平增高,感染3~4周后,即能检出旋

毛虫抗体。治疗可用噻苯达唑(thiabendazole),严重病例可能须用皮质激素。囊尾蚴病(cysticercosis;第401章)(猪肉绦虫)和弓形虫病(toxoplasmosis;第396章)(鼠弓形虫)病程中,亦可发生炎症性肌病。

内分泌紊乱、毒素和肌红蛋白尿所致肌病

任何内分泌病都可有疲劳症状,但由肌病所致肌软弱的客观证据则不常见。除甲状腺功能减退(第239章)外,内分泌病时血清CK水平一般也是正常的。肌电图亦正常,或有肌病性运动单位,但一般不会有自发性电活动。肌肉的组织学改变常非特异性。内分泌病成功施治后,肌肉症状也会改善。

肾上腺或糖皮质激素紊乱

皮质激素过多可能由于内源性Cushing病(第237章,第240章),或为外源性糖皮质激素的应用(第31章)。医源性皮质激素性肌病(或肌萎缩),是与内分泌有关的最常见肌病。但是Cushing病患者很少以肌肉软弱为就诊症状,实际上几乎所有激素肌病患者都还有引起软弱的其他因素。妇女比男子更易发生皮质激素性肌萎缩,每日数次分服比每日或隔日服药1次更易发生萎缩。肌肉活检为Ⅱ型肌纤维萎缩,血清CK水平及肌电图皆正常。治疗为将皮质激素尽可能减至最低量。运动和适度营养能防止和改善软弱症状。激素治疗停止1~4月后,肌力恢复正常。

Addison病(肾上腺功能减退;第240章)常有疲劳感,但很少会有肌病的客观病征。电解质紊乱能引起软弱,有如周期性麻痹(见前文)。

甲状腺病

甲状腺功能亢进(hyperthyroidism;第239章)病人常有一定程度软弱,但甲状腺毒症者很少以此为其就诊原因。软弱以近端为主,特别是肩区,并可有萎缩。**Graves病**患者可有眼外肌软弱和上睑下垂。甲状腺毒性周期性麻痹前已提及。**甲状腺功能减退性肌病**(第239章)可有近端软弱和肌痛,肌肉增大,反射徐缓,血清CK水平增高明显(可达正常百倍)。

甲状旁腺病

甲状旁腺功能亢进(hyperparathyroidism)(伴有血钙增高及血磷酸盐减低;第260章)可有近端软弱、萎缩和疼痛,特别是在骨软化(osteomalacia)的情况下时。**甲状旁腺功能减退**(hypoparathyroidism)(伴有血钙减低和血磷酸盐增高)一般不会发生肌病,但血钙减低病人可有感觉异常、手足搐搦及Chvostek征和Trousseau现象。

垂体病

肢端肥大症(acromegaly;第237章)可有轻度近端软弱,但一般须到晚期才会出现。肌肉虽软弱,但看上去体积可能是增大的。由于神经、神经根或脊髓受压所致软弱更为常见。全垂体功能减退(panhypopituitarism)可致软弱和疲劳,但它可能是甲状腺和肾上腺功能减退的共同影响。

糖尿病

糖尿病人的进行性无痛性近端软弱,很少是糖尿病相关性肌病引起的(第242章)。非对称性(常为疼痛性)小腿近端软弱,可能由于一种缺血性神经根神经丛病(ischemic radiculoplexopathy)("肌萎缩",amyotrophy)。股四头肌及腘肌偶可发生急性肌梗死。

维生素缺乏(第231章,第458章)

由于吸收不良所致**维生素E缺乏**,能引起肌病并有步行不稳和神经病。由于摄入不足、吸收障碍或代谢原因所致**维生素D缺乏**,亦可发生慢性肌软弱。

其他电解质紊乱

血镁增高(第115章)所致急性全身性软弱,可能是神经肌肉功能失常引起的。**血镁过低**可使肌肉和神经兴奋性亢进,并有Chvostek征和Trousseau现象。

表 463-8

中毒性肌病

炎症性	横纹肌溶解和肌红蛋白尿	线粒体性
西咪替丁	降胆固醇药	齐多夫定
D-青霉胺	乙醇	**肌强直**
普卡酰胺	海洛因	2,4,-*d*-氯苯氧乙酸
L-色氨酸	苯丙胺	蒽-9-羧基环酸
L-多巴	甲苯	降胆固醇药
非炎症性坏死性或空泡性	可卡因	氯喹
降胆固醇药	ε-氨基己酸	环孢菌素
氯喹	喷他佐辛	**肌球蛋白缺失**
秋水仙碱	苯环利定	非去极化神经肌肉阻滞剂
依米丁	**恶性体温过高**	糖皮质激素静脉注射
拉贝洛尔	氟烷	
ε-氨基己酸	乙烯	
环孢菌素及藤霉素	麻醉乙醚	
异维甲酸(维生素 A 同类物)	甲氧氟烷	
长春新碱	氯乙烷	
乙醇	三氯乙烷	
	加拉碘铵	
	琥珀酰胆碱	

系统性淀粉样物肌病

各种淀粉样变性(amyloidosis;第 290 章)时最常见的神经系统并发症是以感觉和自主神经为主的神经病。肌肉虽常有淀粉样物沉积,但肌肉受累是亚临床性的。有时淀粉样变性以明显肌病出现或伴有肌病,表现为肌肉增大、巨舌(macroglossia)、僵硬、劳力性肌痛以及近端或弥漫性软弱。肌电图为近端肌病性改变,有时伴有远端神经病性改变。淀粉样物可由其异染性(metachromasia)及嗜刚果红性染色而识别,沉积于小血管壁成分间或周围,并向组织间隙延伸,严实包围在各肌纤维周围。

骨化性肌炎

局限型**骨化性肌炎**(myositis ossificans)是肌肉外伤后出现的压痛性肿胀,数月后变硬、骨化。治疗为切除。**泛发型骨化性肌炎**则为一常染色体显性遗传病,表现度(expressivity)不一,起于儿童时期,累及很多肌肉,造成身体局部进行性僵硬。起始损害见于筋膜和真皮,可有炎症、出血和结缔组织增生。骨和软骨形成发生在较后期。多数病人还有其他先天性畸形如大趾过小、外生性骨疣(exostoses)、上切齿或耳垂缺失、生殖腺发育不全(hypogenitalism)等。尚无有效疗法。

中毒性肌病

很多药物都与肌肉损害有关,择其要者归纳如表 463-8。它们大多能引起近端肌软弱、CK 水平增高、肌病性肌电图改变和肌活检时所见改变。停药后症状一般即可改善。有几种药物肌肉活检可见炎症性肌病改变,如青霉胺和西咪替丁(甲腈米胍)。齐多夫定(zidovudine;AZT)能引起一种线粒体肌病。很多药物都能引起坏死性或空泡性肌病,如胺碘酮、秋水仙碱、氯喹和环孢菌素等。依米丁(吐根)可致近端软弱和肌原纤维性肌病。用于痤疮的维生素 A 同类物异维甲酸(isoretinoic acid)偶可发生肌病、血清 CK 水平增高和可逆性肌损害。

氯贝特(clofibrate)、吉非贝齐(gemfibrozil)、洛伐他汀(lovastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、普伐他汀(pravastatin)和烟酸等,都能引起一种发展迅速的肌病,而有 CK 水平增高、软弱、疼痛和肌红蛋白尿等症候。长期酗酒者一次暴饮(第 17 章),可以发生急性坏死性肌病及肌红蛋白尿。违禁药如海洛因、可卡因、苯丙胺和喷他佐辛等,皆可以其癫痫持续状态的

直接毒性作用,或因长时间意识丧失、不活动和继发压迫,而发生横纹肌溶解(第109章)。

急性四肢麻痹性肌病

急性四肢麻痹性肌病(acute quadriplegic myopathy)亦称重症肌病(critical illness myopathy),是在重症监护下发生的肌病,常见于不能撤除呼吸机的病人。发生弥漫性软弱的原因是长期每天静脉输注大剂量糖皮质激素(常为甲基泼尼龙)或非去极性神经肌肉阻滞剂(non-de-polarizing neuromuscular blocking agents)如维库库铵(vecuronium)(更多是两类药物并用)。患者常已陷于脓毒症和多脏器衰竭境地。血清CK水平中度增高,肌电图有肌病性单位和纤颤。神经传导检查时,运动振幅小,反复刺激有时可见反应递减(decremental response)。诊断可由肌肉活检落实,电镜下可见肌球蛋白粗丝(myosin thick filaments)缺失。治疗为停用致病药物及支持疗法。肌力可于数周或数月后恢复,患者一般皆能撤除呼吸器。

注射某些药物,特别是喷他佐辛(pentazocin)和哌替啶(度冷丁)(meperidine),亦可造成局灶性肌损伤。肌肉坏死后,代之以纤维结缔组织和硬结。

A级论证文献

❶Mendell JR, Moxley RT, Griggs RC, et al. Randomized double-blind six-month trial of prednisone in Duchenne muscular dystrophy. N Engl J Med, 1989, 320: 1592 - 1597.
泼尼松治疗 Duchenne 肌营养不良的随机双盲6月试验。

❷Griggs RC, Moxley RT, Mendell JR, et al. Duchenne dystrophy: Randomized controlled trial of prednisone (18 months) and azathioprine (12 months). Neurology, 1993, 43: 520 - 527.
泼尼松(18个月)和硫唑嘌呤(12个月)治疗 Duchenne 肌营养不良的随机对照试验。

推荐阅读

DiMauro S, Lamperti C. Muscle glycogenosis. Muscle Nerve, 2001, 24: 984 - 999.
肌糖原病临床特征的综述。

Emery AEH. The muscular dystrophies. Lancet, 2002, 359: 687 - 695.
复习各种肌营养不良症,讨论当前治疗和今后治疗方向。

Nardin RA, Johns DR. Mitochondrial dysfunction and neuromuscular disease. Muscle Nerve, 2001, 24: 170 - 191.
肌病和神经病时线粒体的遗传、病理生理和临床特征。

Udd B, Griggs RC. Distal myopathies. Curr Opin Neurol, 2001, 14: 451 - 566.
远端肌病综述。

Warren JD, Blumbergs PC, Thompson PD. Rhabdomyolysis: A review. Muscle Nerve, 2002, 25: 332 - 347.
各种病因性横纹肌溶解的全面综述。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,曹邦清,黄丽丽 校)

第464章
神经肌肉传递障碍

Andrew G Engel

神经肌肉传递性病变有遗传也有获得性的,表现为异常软弱和运动时易致疲劳。神经肌肉传递的安全度(safety margin),由于一种以上特定机制而深受其累,这些机制如乙酰胆碱(ACh)合成及ACh量子封包(6 000~10 000分子)进入突触小泡(synaptic vesicles),神经冲动促使ACh量子由神经末梢向细胞外释出,以及释出量子产生突触后除极化的效能等。释出量子效能决定于突触间隙的几何图形、突触后ACh受体(AChR)密度和AChR离子通道动力学性质。一个量子诱导的除极化,产生微型终板电位(miniature end-plate potential;MEPP);神经冲动释出更多量子诱导的除极化,产生终板电位(EPP)。EPP振幅必须超逾关键水平,才能使终板周围电压敏感性钠通道活化,从而产生肌纤维动作电位(action potential)。因此如EPP不能达此关键阈界,神经冲动即不能传递。

现已发现的神经肌肉传递缺陷分类见表464-1。肉毒中毒(botulism)和有机磷中毒(organophosphate intoxication)另见本书第320章和第106章。

重症肌无力

重症肌无力(myasthenia gravis)为一获得性自身免疫病,由于病理性自身抗体导致运动终板处AChR缺乏。神经肌肉传递的安全度由于MEPP振幅小及由此所致EPP影响而受到破坏。80%~90%病人循环中都有AChR抗体检出,突触后膜有免疫球蛋白G(IgG)和补体成分沉积。AChR缺乏是由于补体介导的接头褶(junctional folds)溶解,以及抗体交联的AChR内部化(internalization)和破坏的加速(调节),其次是抗体对ACh和AChR结合的阻滞作用。有些病人没有AChR抗体,而有相当效价的MuSK抗体,它是一种肌肉特异性酪氨酸激酶,对AChR在EP处聚集有作用。由此可见对MuSK的自身免疫反应也能引起重症肌无力。

临床表现

发生率为每年每百万人口中6~11例,患病率百万分之118~150。男女之比为4:6。任何年龄皆可

表464-1

神经肌肉传递障碍的分类

自身免疫
重症肌无力
Lambert-Eaton肌无力综合征
先天性
突触前缺陷
ACh再合成或包装缺陷*
突触小泡稀缺及量子释出减少*
突触缺陷
先天性终板ACh缺乏* §
突触后缺陷:对ACh反应增加
慢通道综合征‡
突触后缺陷:对ACh反应减低
低亲和性快通道综合征* ‖
AChR工作方式切换动力学* ‖
AChR缺乏但无动力学改变
尚未完全界定的综合征
类似LEMS的先天性肌无力综合征†
家族性肢带性肌无力*
中毒性
肉毒中毒
药物性
有机磷中毒

*常染色体隐性遗传。
†可能为常染色体隐性遗传。
‡显性遗传。
§终板AChE胶原尾亚单位突变。
‖AChR亚单位基因突变。
ACh=乙酰胆碱;AChE=乙酰胆碱酯酶;AChR=乙酰胆碱受体;CMS=先天性肌无力综合征;LEMS=Lambert-Eaton肌无力综合征。

发生,但女子发病高峰在年届30岁,男子在60~70岁。

重症肌无力(MG)可以选择性累及眼外肌,亦可累及全身随意肌系统。症状可以每小时、每日或更长时间为单位发生波动,劳累、接触极端温度、病毒或其他感染、月经和激动皆可诱发此症,或使之加剧。眼肌受累常为双侧性、非对称性并多伴有睑下垂和复视。脑神经所辖其他肌肉受累,可使面部表情缺失、唇外翻,微笑有如咆哮,颌下垂,鼻液回流,进食时气哽、分泌液多,说话不清、鼻音重而音量小。肢体肌肉易疲劳性异常增加,造成梳头、反复举物、上楼、步行和跑步困难。根据病情轻重,中度、轻度劳动甚至休息时即可出现呼吸困难。检查易疲劳性,可请病人向上盯视(不眨眼)1分钟,高声计数从1到100,两臂向前平伸1分钟,或作反复深屈膝运动。即使是软弱肌肉,腱反射亦仍保持正常。约15%病例有嚼肌、颞肌、面肌或舌肌萎缩,其他肌肉萎缩发生较少。

起始症状约40%只限于眼,40%为全身性,累及肢体者仅10%,另10%为延髓肌或延髓与眼肌软弱。以后肌肉软弱可由眼发展至面至延髓下部肌肉,再发展至躯干和肢体肌肉(发展次序可有变异)。肢体近端肌肉受累比远端为多。最晚期病例软弱已为普遍性。第1年末,几乎所有病人的眼肌皆已受累。但症状只限于眼者仅16%。病情发展为全身性的病例,约90%是在起病后1年内发生的。病情发展以最初3年最快,死于MG的病例,半数以上是在此期内辞世的。自发缓解持续数周至数年。长期缓解罕见,多数缓解也是在最初3年发生的。MG的临床分类,最初是Osserman根据症状部位和轻重提出的,现仍适用。Ⅰ类为眼;ⅡA类:轻度全身性;ⅡB类:中度全身性;Ⅲ类:急性暴发性;Ⅳ类:重型晚期。

约2/3 MG病人为胸腺增生,其中10%~15%为胸腺瘤(第266章)。还有少数为胸腺瘤,心肌炎(第73章)或巨细胞肌炎(第463章)。约10% MG与另一自身免疫病相关,如甲状腺功能亢进(第239章)、多发性肌炎(第283章)、系统性红斑狼疮(第280章)、Sjögren综合征(第282章)、类风湿性关节炎(第278章)、溃疡性结肠炎(第142章)、天疱疮(第475章)、结节病(第91章)、恶性贫血(第175章)、Lambert-Eaton肌无力综合征等。

暂时性新生儿重症肌无力

肌无力症妇女所生婴儿,循环中大多都能检出AChR抗体,但有MG者只见于其中12%患儿。一般是在生后数小时内发生的,表现为哭声微弱,进食和呼吸困难,全身或面肌软弱,睑下垂等。平均病程18日。母亲MG轻重与婴儿病情无关。此病是母亲AChR抗体输入婴儿所致。如果母亲的抗体主要作用于胎儿的AChR的γ-亚单位,将使胎儿在子宫内活动减少,以致发生先天性关节挛缩(congenital arthrogryposis)。

诊断

根据典型病史,体检,抗胆碱酯酶试验,实验室检查资料等作出诊断。实验室检查包括肌电图(EMG),血清学试验,部分病例还须以微电极检查体内神经肌肉传递和终板(end plate)的超微与细胞化学情况。

抗胆碱酯酶试验

依酚氯铵(edrophonium;Tensilon)静脉注射,数秒钟内即可作用,持续数分钟(图464-1)。本品1~2 mg以15秒钟静脉注入,如30秒钟内无反应,再注8~9 mg。评估反应须以一种以上客观体征为依据,如睑下垂度,眼球运动范围,握持力度等。可能发生的胆碱能性副作用有肌束自发性收缩(fasciculation)、潮红、流泪、腹部痉挛、恶心、呕吐、腹泻等。心脏病患者用药须慎重,因可能引起心动过缓和房室阻滞,心搏停止亦偶见。解除毒性可用阿托品。新斯的



A B

图464-1 重症肌无力。确诊可做依酚铵试验。A,反复面部运动可以引发面肌软弱。B,静脉注射短效抗胆碱酯酶药依酚氯铵,先以2 mg试注,如无不良反应,1分钟后再注8 mg。如为重症肌无力,面肌软弱将迅速解除。他处肌力的客观试验,也能得到类似结果。(由Forbes CD, Jackson WD. Color Atlas anf Text of Clinical Medicine. 3rd ed. London: CV Mosby,2003. 惠允引用。)

明(neostigmine)0.5～1.0 mg 肌肉注射,高峰作用约30分钟,持续可达2小时,故评估效验更为从容。

肌电图

运动神经2～3 Hz超大刺激,可使第1～5次反应的诱发复合肌动作电位振幅减低10%以上。以此分别检查2处以上近端和远端肌肉,几乎所有病人试验结果皆为阳性。振幅减低是由于在低频刺激开始时,神经末梢释出量子数的正常减低,故使EPP振幅减低。MG患者EPP振幅已因AChR缺乏而减低,刺激时进一步减低,而使更多终板传递受到阻滞。意向性收缩期间以单个纤维肌电图与同一运动单位中紧邻肌纤维对的动作电位时间进行比较,可见MG时EPP振幅低、上升时间相对为长,故电位间期(interpotential intervals)异常延长,有些纤维产生的动作电位间歇性受到阻滞。

血清学试验

一般AChR抗体试验是测定以放射性α-银环蛇毒素(α-bungarotoxin)标记的AChR与抗体的结合。毒素本身是与AChR上ACh结合部位不可逆性附着。中度和重度MG成人,抗体结合试验几乎皆为阳性,轻度全身性MG阳性率为80%,眼MG 50%,但缓解期阳性率只有25%。此试验对幼儿患者不如成人MG可靠。少数病例只能检测到阻断ACh与AChR结合的抗体。抗体效价与病情轻重只有松散联系,但抗体效价减低50%以上,历时12月以上,临床几皆为持续改善。有些人没有AChR抗体,但有MuSK抗体,其中有些人可能有一种先天性肌无力综合征。MG病人也有横纹肌抗体发生,意义不详,但常与胸腺瘤有关。

其他诊断检查

即使循环中未能发现AChR抗体,冷冻切片(cryostat sections)也能在MG终板发现免疫沉积物。C3或C5b9定位技术上最容易,故为落实可疑诊断的最方便方法。

鉴别诊断

鉴别诊断包括神经衰弱(neurasthenia)、炎症性多神经病的Miller-Fisher型、眼咽肌营养不良、累及眼外肌及其他颅和肢体肌肉(第463章)的线粒体肌病、颅内占位性损害压迫脑神经(第457章)、先天性和药物性肌无力综合征以及表464-1中所列其他神经肌肉传递性病变。神经衰弱病人在运动测试中检测单个肌力时,可以发现病人的"退让"。有关MG的实验室检测数据皆为阴性。累及眼肌的肌病,肌软弱不是波动性的,也很少有复视发生,肌肉活检的形态学改变亦与此有别,MG的药物学和实验室检查皆为阴性。药物性及其他肌无力综合征后文另有讨论。

治疗

目前用于MG治疗的有抗胆碱酯酶药、泼尼松(隔日疗法)、硫唑嘌呤、环孢菌素、胸腺切除、免疫球蛋白(静脉注射)、血浆置换等。抗胆碱酯酶药可用于本病的所有临床类型。溴吡斯的明(pyridostigmine bromide;Mestinon)(60 mg片剂)作用时间3～4小时,溴新斯的明(neostigmine bromide)(15 mg片剂)2～3小时。前者毒蕈碱性副作用较少,故更多选用,1/2～4片4小时1次,只限白天,还有供睡前服用的180 mg"跨时片"(time-span);儿童及需鼻饲者尚有糖浆。如苦于毒蕈碱副作用,可口服阿托品0.4～0.6 mg每日2～3次。手术后和病情危重病人,可肌注溴吡斯的明(剂量为口服的1/30)及甲硫酸新斯的明(剂量为口服量的1/15)。

抗胆碱酯酶不断增加而软弱仍在发展,表明胆碱能性或肌无力性危象的开始。胆碱能性危象伴有毒蕈碱效应,如腹部痉挛、恶心呕吐、腹泻、瞳孔缩小、流泪、支气管分泌物增多、出汗、心动过缓等。但肌无力危象时,毒蕈碱作用并不明显,静脉注射依酚氯铵2 mg可使软弱减轻而不是加剧。但实际上两种危象是很难区分的,肌无力性危象用药过度,可能转化为胆碱能性危象。因此如呼吸、管饲或分泌物处理困难增加,虽以较大剂量抗胆碱酯酶治疗仍无效验,最好停药做气管插管或气管切开,呼吸器支持,而由静脉输注营养。如此持续数日后,药物治疗一般仍可恢复疗效。

小剂量胆碱酯酶未能充分收效的全身性病变,应改用其他治疗。胸腺切除术可使缓解率增高,MG临床病程改善。虽然对胸腺切除术尚未在年龄、性别、病情轻重和病程长短等方面做过临床对照研究,但一般都认为,收效最好的当是胸腺增生、抗体效价高的青年妇女。胸腺瘤是胸腺切除术的适应证,因为肿瘤

常有局部侵袭性。MRI 可以及时发现纵隔肿瘤。

泼尼松隔日疗法可使半数以上病人病情缓解或大为减轻。只要注意皮质激素治疗时一般应注意事项,泼尼松治疗还是比较安全的(第 31 章)。平均剂量为 70 mg 隔日 1 次,取得明显改善的平均时间是 5 个月。待病情改善达到平台后,再以数月时间逐渐抽减,至达最低维持量。

硫唑嘌呤 2 ~ 3 mg/(kg · d)也能使半数以上治疗病例缓解或明显好转。发生好转的最早时间是 3 月,通常都在 12 月以上。治疗期间要注意监测副作用(全血细胞减少、白细胞减少、严重感染、肝细胞损伤等)。泼尼松隔日疗法如佐以硫唑嘌呤,可使治疗失败减少,缓解期延长,副作用也比二者单用时少。但充分发挥疗效,似须联合治疗 1 ~ 2 年后才能见到。❶泼尼松和硫唑嘌呤治疗未效的病例,可用环孢菌素(cyclosporine)和麦考酚酸莫非替尔(mycophenolate mofetil)。

血浆置换(plasmapheresis)适用于其他疗法无效的严重全身性或暴发性 MG。每日置换血浆 2 升,数日内即可取得客观好转,AChR 抗体效价减低。但血浆置换费用高昂,还不能比单用免疫抑制剂提供更长时间的保护。

免疫球蛋白 400 mg/kg 静脉注射连续 5 日,或 1 g/kg连续 2 日,可使严重 MG 在治疗开始后 2 ~ 3 周内获得改善。同时配合皮质激素治疗者的平均有效时间为 9 周,未配合皮质激素者为 5 周。

LAMBERT-EATON 肌无力综合征

Lambert-Eaton 肌无力综合征(LEMS)是获得性自身免疫病,其致病性自体抗体在运动神经末梢造成电压敏感性钙通道缺乏。由于缺乏,使得神经末梢在冲动中去极化时,钙流入受限,从而使量子释出的概率减低。40 岁以上 70% 男性和 30% 女性患者伴有癌症,一般都是小细胞肺癌(第 188 章,第 198 章)。LEMS 的发现可能比肿瘤早出 3 年。非肿瘤病例则与其他自身免疫病、人白细胞抗原 B8 和 DRw3 (HLA-B8 及 DRw3) 和器官特异性自体抗体等有关。

患者肢体近端和躯体肌肉软弱而易致疲劳,眼外及延髓诸肌则相对未受累及。下肢受累比上肢为重。最大随意收缩时,软弱肌肉产生的肌力增加数秒后旋即减低。多数病例腱反射减弱或消失。自主神经症候如口干、阳痿、汗少、直立性低血压、瞳孔反射失常等,约见于半数患者。

肌电图上静息肌一次神经刺激诱发的复合性肌动作电位振幅异常减低。2 Hz 反复刺激下还会进一步减低,但如以高于 10 Hz 频率反复刺激,或作短时随意运动,又可使反应大为提高,而使诱发电位振幅达到正常。

治疗

抗胆碱酯酶收效有限。盐酸胍(guanidine hydrochloride)[10 mg/(kg · d)]或 3,4-二氨基吡啶(3,4-diaminopyridine)[1 mg/(kg · d)]可使神经末梢的量子输出增加,症状缓解。但前者有严重毒性副作用,后者尚未用于临床。非肿瘤病例的最佳治疗为小量泼尼松隔日疗法及硫唑嘌呤 2 ~ 3 mg/(kg · d)。

药物性肌无力综合征

药物诱发的肌无力综合征临床罕见。四环素、多黏菌素和氨基糖苷类抗生素,抗心律失常药如普卡酰胺、奎尼丁,β-肾上腺素能阻滞剂如普萘洛尔,噻吗洛尔,吩噻嗪类,锂剂,三味芬(trimethaphan),甲氧氟烷(methoxyflurane),以及用于注射或导泻的镁盐等,都可使神经肌肉传递安全度减低。但因此而发生明显肌无力症状的亦不常有,除非用量过大或肝肾对该药的清除功能减低(第 106 章)。这些药物和吸入性麻醉剂也能使手术中所用神经肌肉阻滞剂作用加强,从而使原有神经肌肉传递病变加剧或暴露。钙通道阻滞剂可使 Lambert-Eaton 肌无力综合征时的传递缺陷加剧。

去极化阻滞剂琥珀酰胆碱(succinylcholine),麻醉时用作肌肉弛缓剂。本品 1 剂即可造成的呼吸暂停,血浆假胆碱酯酶(pseudocholinesterase)可在 2 ~ 10 分钟内解除。接受本品的患者,每 2500 人中约有 1 人发生长期呼吸停止,持续数小时之久。这些人的血浆假胆碱酯酶大多都有常染色体隐性改变。有些遗传变型的血浆假胆碱酯酶活力异常减低,有些人的酶则对地布卡因(dibucaine)抑制作用的敏感性提高。手术和危重病人用来诱导肌肉弛缓的箭毒(curare)

和有关药物,可对神经肌肉接头造成非去极化阻滞。重症肌无力和先天性肌无力患者应用,可造成严重而延续甚久的肌肉软弱。

先天性肌无力综合征

先天性肌无力综合征是突触前、突触和突触后蛋白缺陷影响神经肌肉传递安全度引起的。根据自婴儿期起即有眼、延髓和肢体肌肉易疲劳性软弱,家族中类似病史,EMG反应渐减,AChR抗体检查阴性等,可以作出先天性肌无力综合征的诊断。但有些病例起病较迟,也无家族史,EMG改变不是所有肌肉都能检出,或为间歇性出现,软弱分布也是局限性的。这样的综合征可能与慢/快运作性通道失常,或与AChR、突触乙酰胆碱酯酶或突触前胆碱转乙酰酶缺乏有关。其中有些综合征的特异性诊断可能须作体内微电极和分子遗传学检查。治疗须由有经验的神经病专家主持。

慢通道综合征

AChR亚单位不同区域(domains)突变,可使AChR通道开启时间大为延长,从而影响到突触电流。造成生理活动的除极阻滞,突触后区阳离子负荷过多,引起终板性肌病,并有AChR的丧失。治疗可用硫酸奎尼丁(quinidine sulfate)每日3~4次;氟西汀(fluoxetine)可用到20 mg每日4次;二者都是AChR的长效通道开放阻滞剂。

快通道综合征

这是AChR亚单位的一种隐性突变,因减低AChR亲和性、通道效能或通道稳定性而使突触电流通过时间缩短。等位基因的无效突变(null mutation)可使这种突变的影响暴露无遗。终板形态正常。临床表现与自身免疫性重症肌无力相似。3,4-DAP和嗅吡斯的明联合治疗,前者可使神经冲动释放的量子数增多,后者则可使每个量子激活的AChR数增多,故收效良好。

AChR缺乏综合征

这些综合征是AChR亚单位基因无效突变或隐性表达子减低引起的。突变大多发生在ε亚单位,它可由胎儿AChR γ亚单位持续表达而得到部分补偿。临床表现也与自身免疫重症肌无力相似。治疗可用胆碱酯酶抑制剂。有些病人加用3,4-DAP收效更佳。

受体相关蛋白缺乏

受体相关蛋白(rapsyn)是后突触蛋白,后突触膜保持高水平AChR需有此物。此蛋白隐性突变,即可造成AChR缺乏。有些突变是引起关节挛缩或面部畸形。合并感染时,软弱症状加重。其他临床症候与原发性AChR缺乏时相似。治疗可用胆碱酯酶抑制剂和3,4-DAP。

突触乙酰胆碱酯酶(AChR)缺乏

本病是终板特异性AChR胶原尾亚单位隐性突变引起的,此物能防止尾部亚单位插入突触基板,或与催化亚单位结合。提示本病的临床线索是:一次神经刺激即能反复出现复合性肌肉动作电位,瞳孔对光反射迟延,AChR抑制剂治疗无效等。

A级论证文献

❶Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B, Myasthenia Gravis Study Group. A randomized double-blind clinical trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. Neurology, 1998, 50: 1778 - 1783.
泼尼龙单用和泼尼龙+硫唑嘌呤治疗重症肌无力的临床随机双盲试验。

推荐阅读

Engel AG, Ohno K, Sine SM. Congenital myasthenia syndrome: Progress over the past decade. Muscle Nerve, 2003, 27:4 - 25.

先天性肌无力综合征10年进展，对147个宗族的调查报告。

Sanders DB, El-Salem K, Massey JM, et al. Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG. Neurology, 2003, 60:1978 - 1980.

血清阴性重症肌无力病人中，有相当一部分MuSK抗体检出。

Tim RW, Massey JM, Sanders DB. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: Electrodiagnostic findings and response to treatment. Neurology, 2000, 54:2176 - 2178.

Lambert-Eaton 肌无力综合征临床和肌电图表现。

（王贤才，郭聚甫 译；曾汉英，黄北斗，黄丽丽 校）

卷 XXVI

眼耳鼻喉病

第465章　视觉系统疾病(3729)
第466章　神经眼科学(3749)
第467章　口腔和涎腺疾病(3757)
第468章　上气道病(3765)
第469章　嗅觉和味觉(3770)
第470章　听觉和平衡(3772)

第465章 视觉系统疾病

Aaron Fay
Frederick A. Jakobiec

失明的一般检查途径

健康者的生理视力(physiologic visual acuity)是保持高度稳定的。视力减低应做周密检查,确定病因。另一方面,视力正常并无主观症状的人,也能由常规眼科检查中,发现尚无症状的病理改变。

眼功能检查

人类视力定量检查最常用的是分行字母视力表(line letter acuity),但视觉还包括颜色、活动、对比、亮度、视野和深部感觉等内容,只是由于这些感觉个体差异较大,因此筛检时采用较少。而视力(视敏度)(visual acuity)虽受视网膜解剖所限,在不同个体中,仍能保持相当稳定。正常视力是指能精密分辨在视网膜上形成1度角的平面物件。视力表上的"20/20"行字母,距离20英尺时形成角度为5度,这些字母每节各对1度角度,应能被辨认(图465-1)。比这小一半的字母,距离减半,所对角度亦同(视力10/10)。如不能辨认所对弧角1度以下的印刷符号,视力即未达标,而有功能障碍(表465-1)。病因可在从泪膜(tear film)到枕叶视皮质(visual cortex)的视觉通路上任何部位(图465-2)。

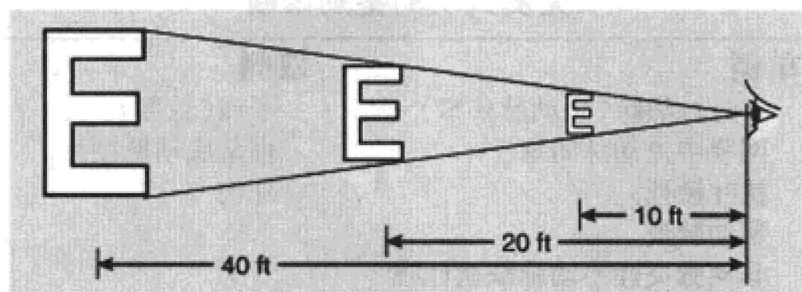


图465-1 Snellen视敏度(视力)。检查视力的最常用方法是说明在测试距离(20英尺)辨认线性图形的能力,它能接近无限远(与光线平行)。20/20 E为距离20英尺,弧度5分,每段E对1分弧。字母较大(20/30,20/40等)由其所对5分角的距离确定,如距离40英尺对角5分的E能在20英尺处看清,视力即为20/40。图中ft=英尺。

视力不佳无论是病人主诉还是意外发现,都应立即进行眼科全面检查。**瞳孔反应**(pupillary response)是对眼功能的最客观测试。检查**瞳孔传入相对缺陷**(RAPD,Marcus Gunn瞳孔)的摆动电筒试验,即交替映照瞳孔,同时检查直接(同侧)和交感(对侧)反应。干扰传入传导的视神经(偶为中枢神经系统)损害,可使病侧直接光照时反常扩张。眼前段病变(包括致密白内障)和后段病变不会引起RAPD。高度弱视有时可致RAPD。两眼分别作**对照视野测试**,以检查明显象限缺损。色觉测试板是检查视神经功能的敏感方法。检查外眼活动,可以反映神经和肌肉病变。

测定**眼压**(intraocular tension),以压平眼压测量法(applanation tonometry)最为准确,即以扁平棱镜对角膜施压使之下陷。眼压增高提示青光眼,眼压减低则可能反映视网膜脱离或眼球破裂。**眼校直**(ocular alignment)可由角膜光反射测定,以棱镜作遮光试验。**双眼功能**可用偏光镜片和远近靶物进行检查。

表465-1

日常工作所需视力

20/20	生理视力
20/30~20/100	申请驾照所需视力,各州不尽同
20/50	阅报
20/70	读大字版《读者文摘》
20/100	开支票
20/200	法定失明
20/400	辨认纸币

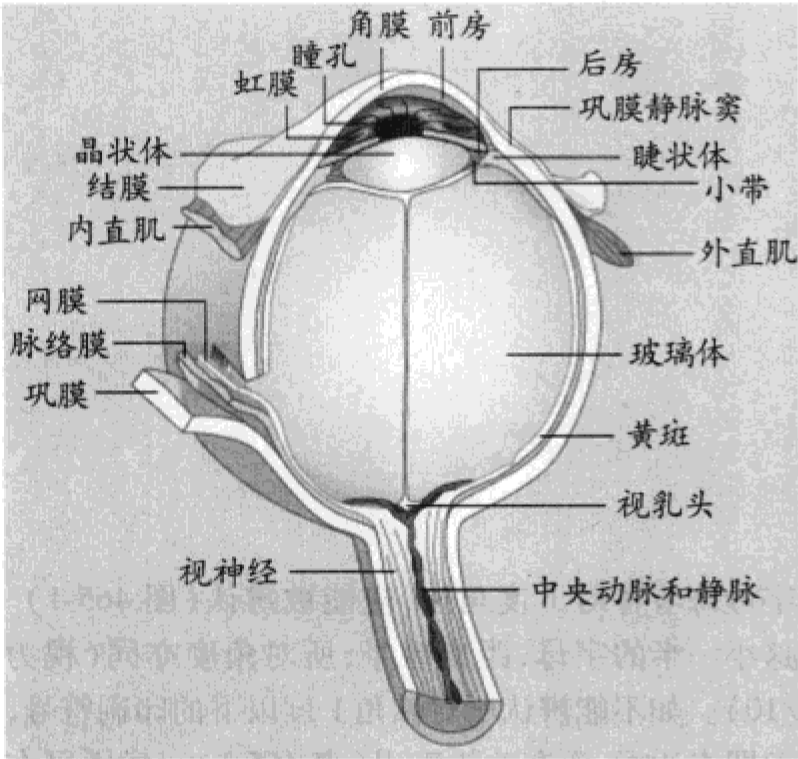


图 465-2 眼的解剖。

突发失明常为循环病变或外伤所致(表 465-2)。应立即检查,但病变可能已难逆转。

局部检查

眼的局部检查由外眼开始,注意有无眼球突出,眼睑外形和损害。触摸眶缘和局部淋巴结。冲击触摸眼球后缩有无抵抗。

裂隙灯活组织显微镜检查(slit lamp biomicroscopy)按序进行,检查眼睑外形、损害和睫毛。注意结膜、巩膜和角膜有无充血、分泌物和炎症。检查前房有无蛋白性渗出物(闪烁)和炎症细胞(或红细胞)。晶状体及玻璃体前部亦须关注。

以不同反射镜(mirrored lenses)作前房角镜检查(gonioscopy),观察房角结构,评估房角关闭和新血管生成情况。扩瞳以间接检眼镜检查眼底,可对眼底有一整体了解。视神经乳头、网膜血管和黄斑区等,皆须特别关注。网膜周边部分以巩膜压迫下最易窥悉。

辅助检查

很多电生理和放射线检查,都可用作眼物理检查的补充。在多数眼科诊室里,手法操作的视野检查已为利用不同强度静态刺激的自动视野检查法所取代。计算机统计分析则能对一系列检查数据进行更为精密的比较。近 10 年来,自动视野测定法(automated perimetry)已成为青光眼长期随访的“金标准”。近来推出的神经纤维层激光扫描器(nerve fiber layer laser scanners)能在检测到视野缺损前,发现神经(节细胞)纤维层的早期缺损。还可由角膜局部解剖、厚度测定和镜面反射显微镜检查法(specular microscopy)等,检出亚临床性改变,也是屈光手术前的必须检查。视网膜电图(electroretinography)有助于视网膜特定疾病的鉴别,测定视觉诱发电位(visual evoked potentials)则可对视皮质功能作出评估。

较常用的影像检查中,有视网膜和脉络膜的荧光素血管造影(fluorescein angiography)。从肘窝静脉注入荧光素液,经滤光片定时摄片。以超声扫描测定眼的轴长,特别是为白内障摘除术病人测定植入眼内透镜(人工晶状体)(intraocular lenses)所需功率。眼底不能直接窥悉的,B 型超声扫描能提供优质眼内影像。超声活组织镜检能提供眼前段详尽影像。CT 可用于检查眶结构,MRI 则能对视神经和中枢神经系统损害进行更为深入细致的检查。

屈光不正

视力低于正常的最常见原因是屈光不正(refractive error),即光线入眼,不能在网膜上正确聚焦。在无眼病的情况下,矫正最好的视力应相当于正视眼(屈光正常)。

表 465-2

突发失明的鉴别诊断

单侧	双侧
一过性黑矇(颈动脉狭窄)	子痫(惊厥)
网膜中央动脉闭塞	椎基底动脉梗死
枕叶梗死	外伤
颞动脉炎	
非动脉炎性小动脉缺血性视神经病	
出血	
网膜前(高原反应,Valsalva 出血)	
玻璃体出血	
前房出血(前房积血)	
外伤	

屈光不正的病人,即被认为是非正视眼(ametropic),而眼折光正常者则为正视眼(emmetropic)。**近视**(myopia)为一常见病,患者眼休息时的折光力相对于轴长而言过大,无限远处(约为20英尺远)聚焦物像落在网膜前面(图465-3)。**生理性近视**比病理近视更为常见,系眼的光学成分和眼球轴长不合所致,实际上这些成分都仍在正常范围内。正常人眼折光力约为65 D(屈光度),角膜和泪膜约为45 D,晶状体约20 D。人眼平均轴长约24 mm。生理性近视一般在0.5~8.0 D之间,该眼在物理和放射线检查时表现正常。约于年届20岁时起病,并可在30岁中发展。生理性近视被认为不是遗传性的,但在社会经济地位高和专业技能高的人群中似更多见。病因仍未明了,但有几份实验研究和流行病学调查表明大量阅读时的长期调节,可能会使生理性近视加重,而良好照明则能减轻这种影响。

生理性近视一般以眼镜或软质角膜接触镜矫治。在角膜周边做放射状切开的放射性角膜切开术(radial keratotomy),可使周边角膜轻度弯曲而中心部变平,以减低该区折光力。但由于有发生破裂的风险,折光结果又很难预计,而随着时间的推移,手术效果也会减弱,因此多数眼科专家对此手术的关注已在减低。屈光性角膜部分切除术(photorefractive keratectomy)是以激光能对角膜中心前表面部分切除,直接造成新的折光面。激光原位角膜磨削(laser-in-situ keratomileusis;LASIK)是切取角膜前瓣,剥离基质,再置换该瓣。激光视力矫正(PRK和LASIK)作为近视和其他屈光不正的规范手术疗法已被广泛认可,95%病人的视力能达到20/40以上。最常见并发症有眩光(glare)症状,眼干,矫正不足或过度等。罕见但很严重的并发症如上皮向内生长(epithelial ingrowth),

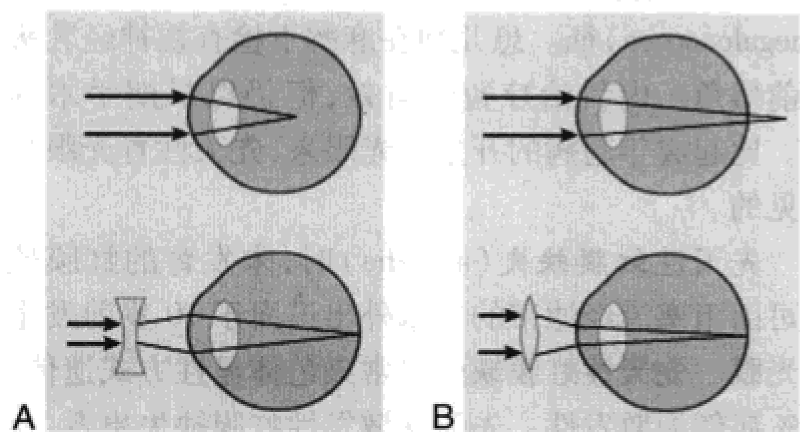


图465-3 近视和远视。A,近视眼,平行光线在网膜前聚焦。可用凹透镜补偿屈光力与轴长的不匹配。B,远视眼,须以凸透镜增加屈光以在网膜聚焦。

弥漫性角膜炎,瓣移位等。其他屈光手术还有角膜内镜,有晶状体眼人工晶状体植入,透明晶状体摘除及眼内晶状体移植,角膜内环可逆性改变角膜内曲度等,由于激光视力矫治术的成功,采用不多。透明晶状体摘除和有晶状体眼人工晶体植入,因为是在其他方面都属正常的眼内施行手术,是否稳妥,尚有争议。眼内手术都有发生手术并发症的风险,就是看似恢复顺利的病例,也有可能发生危险的眼内炎。由于生理性近视的发展常持续到30岁后,因此屈光不正至少须稳定6个月以上,才能做折光手术。

病理性近视是遗传病,患者眼球长度异常,而折光器一般仍为正常。病理性近视时的屈光不正一般8.0 D,乳头周围萎缩常见。拉长的眼球内巩膜面,网膜和网膜色素上皮覆盖不全,视神经周围可见白或黄色新月形或环形巩膜裸露区。视乳头可能倾斜,故评估视乳头凹陷可能不易。眼球向后凸出(后葡萄肿,posterior staphyloma,),并可见到网膜色素上皮改变的阔带。病理性近视病人易致网膜撕裂和裂洞、网膜脱离、网膜下出血、脉络膜新血管生成等病变。病理性近视还可伴有系统性病变,如三体性21(trisomy 21)、Cornelia de Lange综合征、Stickler综合征、Marfan综合征等。患者应经常散瞳检查眼底,还须警惕视网膜脱离症状(闪光、漂浮物)的出现。病理性近视可以镜片或接触镜矫治。由于高度屈光不正和眼球后半段改变,折光手术对病理性近视的效果较差。但对网膜和脉络膜损害,可能须作手术或激光治疗。

远视(hyperopia)的屈光不正,是由于屈光不够,不能把无限远处聚焦成像的物体投入网膜,故成像于网膜之后。远视对婴儿和幼儿为正常现象。青少年和成人远视,也不是都有眼后段解剖异常。很多远视病人都能通过调节来克服折光缺陷,即使是在看远时。调节为一主动过程,环形睫状肌的副交感刺激,使睫状小带(lens zonula)松弛,从而使晶体更近于球形。调节能力随年龄增长而渐减低。正视眼看近物须调节聚集,故如丧失调节功能,即应进行矫治以利近距离视力,一般是在年届60岁时(老视,"老花"〈presbyopia〉)。但远视眼可能应在更早时候进行近矫治,因为他们的调节功能已大多用于抵消远处屈光不正,故调节能力稍有减低即可发生症状(远视性老花,hyperopic presbyopia)。

除视力模糊外,远视眼由于对中距离亦须努力聚焦,故青年时期即可发生头痛。远视可由定期睫状肌麻痹性屈光(cycloplegic refraction)和眼镜或接触镜

进行矫治。能以 LASIK 矫治的远视可达 5D。

散光(astigmatism)是角膜表面非对称性改变,使得不同子午线上折光亦异。规律散光时最陡峭与最平伏角膜子午线相去 90 度,即与足球的形状相似。规律散光一般可以筒形和球形眼镜或硬质接触镜矫治。不规则散光可能构成一系列角膜形态,通常是由于角膜扩张(圆锥形角膜,球形角膜,透明边缘变性)或角膜瘢痕引起的。不规则散光不能以眼镜矫治,但可用硬质接触镜矫治。

通常不伴有系统性疾病的眼病

先天性眼病

眼发生始于胚胎 22 ~ 25 日间,此时神经管开始闭合,视窝(optic pits)初现。网膜血管和葡萄膜色素沉着一样,都是生后不久完成的。因此很多系统性先天性综合征都有种种眼征发生。本文将讨论的只限于眼的先天性病变,有些可做矫治,有些如未及早发现,可能构成灾难性后果。

弱视和斜视

正常视觉通路发育须赖儿童早年同步而适当的网膜刺激。**弱视**(amblyopia)即视力发育不全,可按其病因分为斜视性(strabismic)、屈光参差性(anisometropic)、剥夺性(deprivational)等类。早期诊断和干预,可使弱视减轻或不致发生。

眼视线失调即斜视,患者在两侧网膜上同时形成的物像是有差异的。因其中之一受到非随意性压制而不致发生复视(diplopia)。还可通过交替性抑制使二眼分别得到良好视力,双眼视力则否。但更常见的情况则是一眼处于经常性抑制中,使该眼视力不能取得正常发育。

内斜视(esotropia)时眼向内偏斜,是儿童时期最常见的斜视。先天性内斜视可能要到生后 3 ~4 月才会出现。故常称"**婴儿型内斜视**"。偏斜角度常甚大,交叉固定(cross-fixation)是指习惯于以一眼看对侧视野,这种情况也不少见。婴儿型内斜视须与假斜视(pseudostrabismus)鉴别,后者是由于鼻梁宽、内眦赘皮突出,掩盖鼻侧巩膜而形成内斜视错觉,但此症角膜光反射仍对称,还可由交替遮盖试验显示无活动,并由外展显示与先天性两侧第 6 脑神经麻痹的不同。斜视家族史虽可使发生此症的风险增加,但并未发现此病的遗传方式。婴儿型内斜视最常见于其他各方面正常的儿童,但有几种系统性疾病时,此病发生概率增加,如脑瘫、早产、脑积水、21 三体性等。应作睫状肌麻痹性屈光(cycloplegic refraction),一眼可能须加覆盖,但为使眼平直,手术治疗几不可少。偶可构成双眼视力。

屈光参差是指两眼屈光状态不同。一眼不加调节,即可在网膜聚焦清晰成像,而另一眼则视像模糊,形成一侧弱视。为此儿童常将患眼眯起。如在 9 岁以前作睫状肌麻痹性屈光、戴镜或接触镜矫治以及健眼遮盖或药物压抑,可使丧失的视力恢复。

视轴上任何部位混浊(不透光),皆可造成剥夺性即遮盖性弱视。上睑下垂(blepharoptosis)可能为上睑提肌发育不良所致,应及早手术矫治。儿童时期最常见的眼睑肿瘤毛细血管瘤(capillary hemangioma),可以其机械性效应造成睑下垂。这些红色良性阜起性损害,可在生后数周内出现,一般在 10 岁前即可消失。治疗为损害内注射皮质激素,手术切除,或脉冲染料激光消融包括瞳孔闭合和诱导性屈光不正等。先天性白内障对瞳孔的遮盖大多都不完全,仍能获得正常视力。但先天性晶体完全混浊如不在生后数周内切除,将发生弱视。

青光眼

溢泪、畏光和睑痉挛,是先天性青光眼(congenital glaucoma)的临床三联征。据信是房水流出道反常所致。可能单独出现,亦可与其他眼和系统性病变偕发。**先天性开角青光眼**(congenital open-angle glaucoma)时可有大眼("牛眼",buphthalmos)及巨角膜(megalocornea)征。患儿须在麻醉下检查视神经乳头和前房角。内科治疗暂时有效,但仍以早期手术为是。比起成年起病的开角青光眼来,先天性青光眼是罕见的。

先天性**虹膜缺失**(aniridia)时,未发育的虹膜残基可因阻塞流经滤帘的房水外出道而于 10 岁前发生青光眼。先天性虹膜缺失以常染色体显性方式遗传,13% 病例为散发性。先天性散发性虹膜缺失患者,有发生 Wilms 肿瘤和 WAGR 综合征(Wilms 肿瘤、虹膜缺失、生殖泌尿系反常和智力发育迟延)的风险。先天性青光眼可与任何类型眼前段发育不全偕发。

表465-3

白瞳的鉴别诊断

成视网膜细胞瘤
白内障
永存性增生性原始玻璃体
早产性视网膜病(晶状体后纤维组织增生)
Coats瘤(视网膜毛细血管扩张)
视网膜脱离
弓蛔虫病

对患者应做遗传研究和咨询。

白瞳

前段和后段眼病都能引起**白瞳**(leukocoria)(表465-3),患者须立即进行全面眼底检查。儿童最常见眼内恶性损害成视网膜细胞瘤(视网膜神经胶质瘤),以白瞳出现者居多。**成视网膜细胞瘤**(retinoblastoma)遗传、散发不一,单侧、双侧互见。放射线检查常有钙化,患眼一般大小正常。早期峻治(照射及手术),可挽救视力,抢救生命。任何可致白瞳的病变,都可能误作成视网膜细胞瘤。Coats病的**视网膜毛细血管扩张**(retinal telangiectasia)可因渗出性视网膜脱离而引起一侧白瞳,患者85%为男孩,此病无遗传性,钙化亦少。治疗为血管部分切除,并处理网膜脱离。

永存性增生性原始玻璃体(persistent hyperplastic primary vitreous;PHPV)合并一侧小眼畸形(microphthalmos),见于其他方面皆正常的婴儿。白瞳是晶状体后血管化膜或诱发白内障造成的。钙化罕见。视力预后虽差,但早期玻璃体或晶状体切除,能防止弱视和青光眼。**家族性渗出性玻璃体视网膜病**(familial exudative vitreoretinopathy)为常染色体显性双侧周边性视网膜病,能引起视网膜渗出和脱离。患儿足月分娩,其他方面正常,颞侧网膜血管配置不全。病情轻重可不对称,预后亦不尽同。

先天性白内障(congenital cataracts)相对常见,每2000名活婴中约有1例。可能伴有其他眼疾或系统性病变,亦可为孤立性;约1/3病例为遗传性(一般为常染色体显性遗传)。可能与宫内化学或放射性损害有关,或与TORCH感染①有关。病情轻重不一,与形态和病因有关。代谢紊乱如半乳糖血症(galactosemia)可致双侧完全性晶状体混浊,引起眼震和不可逆性弱视。局灶性白内障对视力的影响可能较小,外伤性白内障可能为儿童受虐(child abuse)所致。

遗传性眼病

以眼为主的遗传病不胜枚举。很多通常并不认为是遗传病的眼综合征和眼病,在少数病例中亦可以遗传方式出现。以下是就通常以家族性病变出现而更为人关注的一些病目,简述如下。

线粒体遗传性眼病

眼病中通过线粒体DNA遗传的有Leber**遗传性视神经病**(hereditary optic neuropathy)和**慢性进行性外眼肌麻痹**(chronic progressive external ophthalmoplegia),前者是首先被证明的线粒体遗传性人类疾病,症状只限于亚急性双侧进行性视力丧失。患者60%~90%皆为男性。年届20~30岁时起病。数月间,两眼视力不断减低,一般为20/200以下。检查可见视乳头充血,毛细血管扩张,网膜血管迂曲;晚期视神经可显苍白(萎缩)。治疗只能在低视力上提供一些帮助。

慢性进行性外眼肌麻痹(CPEO)常于10~20岁前后以双侧上睑下垂(blepharoptosis)出现,突出"外眼肌"是因为以外眼肌受累为主,虹膜肌、虹膜括约肌和睫状肌等,皆可幸免。视力一般亦可幸存,但眼底检查可见黄斑区网膜色素上皮破坏。此症可以单独发生,亦可与心脏传导障碍和心律失常偕发,即Kearns-Sayre综合征。肌肉活检可见残红纤维(ragged red fibers)。系统性皮质激素须禁忌,因为在Kearns-Sayre综合征患者中,有发生高渗性非酮症性昏迷的报道。

常染色体显性遗传性眼病

角膜营养不良(corneal dystrophies)为双侧遗传病,可致疼痛、失明,亦可毫无察觉。一般为常染色体显性遗传。角膜营养不良的特征包括角膜受累的特定层面、沉积物、起病年龄和只限症状治疗等。

复发性角膜糜烂常为**地图状-点状-指纹状营养不良**(map-dot-fingerprint dystrophy)所致,这是最常

①T=弓形虫病(toxoplasmosis),O=其他病毒(other viruses),R=风疹(rubella),C=巨细胞病毒(cytomegalovirus),H=单纯疱疹病毒(herpes simplex viruses)。

——译者

见的角膜营养不良。睡醒即有剧痛，疼痛程度似非临床病征所能解释。这种上皮基膜病变因形状很不规则而有上述病名。上皮细胞可因看似微不足道的损害（如睡醒时睁眼）而脱失。临床症状初见于中年。治疗方法自高渗盐水滴眼至机械性前角膜穿刺至准分子激光消融（excimer laser ablation）等。

角膜基质营养不良很少引起上皮糜烂，但可使视力减低。**颗粒状营养不良**（granular dystrophy）的局灶性透明物沉积，可使视力受到轻度影响，并可在角膜移植片上复发。**格状营养不良**（lattice dystrophy）的特征是前基质有淀粉样物沉积，但非都与系统性淀粉样变性（systemic amyloidosis）有关。角膜移植片上复发亦常见。**斑状营养不良**（macular dystrophy）病人，因硫酸角质素（keratan sulfate）生成或分解的代谢缺陷，角膜出现由酸性黏多糖（acid mucopolysaccharide）构成的大融合区。这是唯一一种以常染色体隐性遗传方式出现的常见角膜营养不良。

Fuchs 内皮萎缩的特征是 Descemet 膜（后弹力层）增厚隆起、角膜水肿和上皮下疼痛性大疱。睡后视力更差，因为长时间眼睑闭合，限制角膜表面的蒸发。本病为常染色体显性遗传，但也有散发病例。暂时处理可用高渗溶液及绷带接触镜，确切治疗须作穿透性角膜移植术（penetrating keratoplasty）。

常染色体隐性遗传性眼病

色素性视网膜炎（retinitis pigmentosa）是一组视杆细胞和视锥细胞光感受器变性的光感受器营养不良。患者都有夜盲（nyctalopia，night blindness）和周边视力渐进性丧失。眼底改变虽差异甚大，但多数病人都有网膜血管变细、视乳头蜡样苍白和眼底周边"骨刺"样色素沉着（彩页8图465-4）。但早期眼底亦可正常。

此病在美国的流行率约为每3000人中1例。色素性视网膜炎（RP）病例中，20%为常染色体隐性遗传，约43%为常染色体显性遗传，约8%为X连锁遗传，还有约23%是散发的，还有约6%遗传方式不能确定（如养子女）。已鉴定到的数百例遗传缺陷中，发现的基因缺陷十多个；还有很多PR基因尚未发现。视野检查（perimetry）可能有助于病情进展的确定，但确诊仍需视网膜电图（ERG），由此可以发现视杆细胞光感受器功能进行性丧失，视锥细胞也不同程度受累。

很多可治病包括脉络膜视网膜感染和炎症、血管闭塞、药物中毒、视网膜脱离等，眼底都能见到斑点状色素沉着。RP合并先天性耳聋即为Usher综合征。

RP病人的教育至关重要。目前知道唯一可使普通型RP病程发展放慢的疗法是口服维生素A软脂酸盐（每日15 000单位），服药期间要注意监测肝中毒。不过实际上发生中毒的，服用剂量都远高于此。补充维生素E则可使病情加剧。多数病人病情都是缓渐进展的，历时数十年。视野虽已大为缩小，令人惊异的是中心视力仍保持良好。视野减至20度时，美国多数州已为法定盲。很多病例都能受惠于低视力辅助。应为患者提供遗传咨询。有些专家主张佩戴有色镜片，限制与光接触，是否确能受益，尚未证实。

Leber 先天性黑朦（congenital amaurosis）有些专家认为是RP的变异型，光感受器变性发生极快，生后1年几乎无视力出现。患婴常于生后6月内，因发生眼球震颤或视力发育滞后而引起医生关注。本病属常染色体隐性遗传。检查时患者对视觉刺激无反应，瞳孔反应性不一。眼底自正常至针刺样物厚积不等。可能见到多发性白色脉络膜小灶。ERG显示光感受功能广泛失常。目前尚无治疗方法。

脉络膜脑回状萎缩（gyrate atrophy of the choroid）是眼底另一常染色体隐性变性。患儿于10岁内开始出现进行性视力丧失和夜盲。成人患者视野大为缩小。眼底周边表现极为触目：视网膜色素上皮（RPE）淡出，脉络膜萎缩，边缘色素浓重。以后这些斑片性损害融合时，即可累及网膜中心区。此病还伴有鸟氨酸转氨酶缺陷，导致血清鸟氨酸水平增高。本病早期即有ERG改变。诊断须凭眼底检查所见和血清鸟氨酸水平。治疗须限制膳食中精氨酸摄入。鉴别诊断包括病理性近视、无脉络膜（choroideremia）、色素性视网膜炎和其他病因性脉络膜视网膜萎缩。

X连锁遗传性眼病

无脉络膜症（choroideremia）的眼底表现与脑回状萎缩相似，故可能混淆。前者为X连锁隐性遗传病，10岁内脉络膜血管层（choriocapillaries）开始出现进行性萎缩。赤道部（midperiphery）首先受累，向前向锯齿缘（ora serrata）缓渐推进，向后向视神经发展。

一般皆无色素沉着区可见。患者常以夜盲就医,年届40岁前,视力已渐减至20/200水平。女性携带者无症状,但眼底可有轻微改变。

几乎所有形式的**色觉障碍**(dyschromatopsia)都表现为X连锁隐性遗传。多数人皆以3种不同的视锥细胞光感受器亚型提供色觉。每一色素亚型都有特定波长的峰吸收度。缺乏红色视锥细胞的人,据信即表现为红色盲(protanopia),缺绿视锥细胞者则为绿色盲(deuteranopes)。先天性蓝色盲(tritanopia)即蓝视锥细胞缺失幸甚罕见,为常染色体显性遗传。

色盲者大多都是一种视锥细胞群的相对缺乏或异常,而非全部缺失。为视锥细胞色素编码的遗传缺陷一般是吸收波长峰值的轻微改变,使得患者的颜色匹配反应虽与正常人有别,但仍能感觉到颜色的不同。获得性色觉障碍时,以蓝、黄色混淆较多,更多是获得性色觉障碍,并可能为视神经病的前驱表现。

眼外感染

眼外感染可能累及眼或眼周组织任何部位。症状和体征反映局灶性、慢性和感染性病原体。治疗则自改善卫生至手术清创不等。

眼睑发炎可使一眼或双眼刺痒、发红。前睑炎(anterior blepharitis)主要累及眼睑前板内睫毛毛囊。最常见的病原是金黄色葡萄球菌。如不治疗,可转为慢性,并使角膜和结膜发炎。劝告患者以棉签或湿巾清洁眼睑和睑毛。治疗睑缘感染,敷用抗生素软膏(杆菌肽或红霉素)比眼药水更为有效。脂溢性睑缘炎(seborrheic blepharitis)是另一种前睑炎,眼睫可为脓痂及油性物质封包。治疗应强调眼睑卫生。

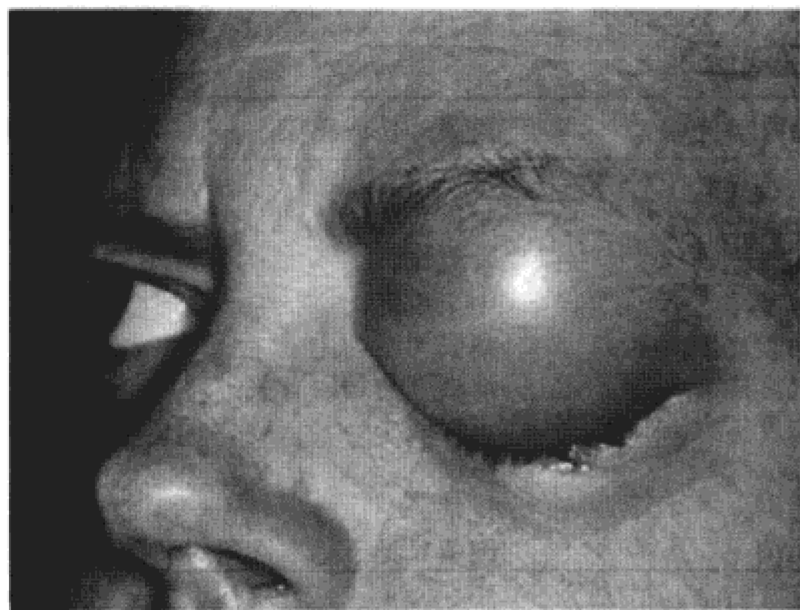


图465-5 眼睑脓肿。常为轻微穿透伤所致的隔前蜂窝织炎,能发展为脓肿。治疗须切开引流,继以系统性抗生素疗法。



图465-6 两侧上睑霰粒肿。

睑板腺炎(meibomianitis)发生在眼睑后板,睑板腺在此开口穿出睑板。裂隙灯检查可见腺内分泌物浓集,手压眼睑可见白色物质溢出。视力亦可受到影响,高黏分泌物进入泪膜,可使结膜发炎。治疗须每日清洁眼睑。可以婴儿用香波稀释温液和清洁湿巾擦洗睑缘。有些病人口服四环素后改善,半数病人患有酒渣鼻(第475章)。

睑板腺或睑缘腺(Zeiss腺)急性局灶性感染即**睑腺炎**(hordeolum)。即通常所称**睑腺炎**(stye),患者可感疼痛,发生在上睑时,可致睑下垂。通常是自限性感染,但亦可发展为隔前蜂窝织炎,睑周组织发红、发热、水肿(图465-5)。睑腺炎热敷数日一般即可收效,隔前蜂窝织炎则须系统应用抗生素(见后文)。

睑板腺囊肿(霰粒肿)(chalazion)为腺体分泌物在睑板内长期浓缩和化石化所致(图465-6),成为皮下不活动的硬质小结。向周邻软组织渗漏,可引起慢性肉芽肿性炎症,霰粒肿也随之增大,向内、外侵蚀,自发引流,或形成局灶性蜂窝织炎。姑息治疗为热水浸泡,酌用抗生素软膏。切开搔刮一般只限损害极大或虽经姑息疗法1月以上亦未奏效的病例。复发性孤立性霰粒肿,局部注射皮质激素有效,但可能发生色素脱失和组织坏死。慢性多发性霰粒肿系统应用抗生素有效。妊娠期间霰粒肿可能增大。治疗无效的慢性霰粒肿,特别是伴有睫毛脱失时,应注意检查以除外**皮脂腺癌**。

眶周蜂窝织炎可能累及深部眶组织,亦可局限于

隔前组织中。无论哪种情况,都可使眼睑发热、发红而浮肿。发热及白细胞增多者亦不乏见。隔前蜂窝织炎(preseptal cellulitis)患者常有昆虫叮咬或其他皮肤破溃史,而眼眶蜂窝织炎(orbital cellulitis)主要危险因素是筛窦炎。治疗关键是正确诊断。

隔前蜂窝织炎的临床症候只限上述眼外软组织。如有视力减低,瞳孔传入性相对缺陷限制眼球活动,结膜水肿明显,可能为隔后受累的先兆。如已有眼眶受累病征,应作 CT 扫描,了解眼眶和鼻窦情况。如未治疗,眼眶蜂窝织炎可能向颅内发展。

隔前蜂窝织炎治疗可在门诊服用抗生素。第一代头孢菌素对肺炎链球菌和葡萄球菌一般皆能收效。儿科病人的流感嗜血杆菌感染时,可呈典型紫蓝色。婴幼儿的隔前蜂窝织炎应住院静脉注射抗生素。任何年龄段的眼眶蜂窝织炎,都须住院静脉注射抗生素。如经 24 ~ 36 小时病情仍无改善,可能为另一病变。成人须除外**眶假瘤**(orbital pseudotumor),儿童须排除**横纹肌肉瘤**(rhabdomyosarcoma)。

急性泪囊炎(acute dacryocystitis)(彩页 8 图 465-7)。可致泪囊疼痛、发红和肿胀。泪点有脓性分泌物排出史,常继发结膜炎。慢性泪囊炎的症状可能只限泪溢(epiphora)。二者皆可伴有鼻泪管阻塞。以指按摩鼻外侧壁,可见黏液脓性分泌物由泪点逸出。初服抗生素可使急性炎症减轻,但根治一般皆须作泪囊鼻腔吻合术(dacryocystorhinostomy)。

结膜炎(conjunctivitis)是常见疾患,患者可诉眼睛发红、刺痒和异物感,分泌物自水性至高度脓性不等。注意须与角膜上皮擦伤(corneal abrasion)(彩页 8 图 465-8)及其他病因性眼红、眼痛鉴别(表 465-4)。绝大多数病例都是病毒感染,可由一侧开始,发展波及双眼。病毒性结膜炎最常见的病原是各种腺病毒。与感染者直接接触而受染。由腺病毒 7,11,18 亚型所致**流行性角膜结膜炎**(epidemic keratoconjunctivitis)能在学校、夏令营和医生诊所迅速传播。诊断为病毒性结膜炎的病人,应与其他病人隔离,诊察室和候诊区皆须消毒。

病毒性结膜炎引起的下睑滤泡,可由裂隙灯窥悉。可有大量水样分泌物,黏液脓性分泌物则不典型。如有结膜出血,提示另有病原。耳前淋巴结可见肿大,上呼吸道感染史亦常见。视力可因角膜基质内免疫性浸润而受到影响。此病为自限性,治疗意在使病人较为舒适。为此可作冷敷。劝告患者多洗手。如已诊断病毒性结膜炎,即无需抗生素溶液及软膏,局部应用皮质激素则当禁忌。虽然从受染者检出病毒颗粒可能延续 2 ~ 3 月,但多数病人的传染性据信只限 1 ~ 2 周。

细菌性结膜炎(彩页 9 图 465-9)在所有病例中不到 5%。葡萄球菌感染以慢性轻度黏液性分泌物及结痂出现,可能伴有慢性睑炎或泪囊炎。红霉素或杆菌肽软膏可使症状减轻,但治疗应着眼于内在感染源。嗜血杆菌或葡萄球菌所致急性细菌性结膜炎,可以流行亦可以孤立方式出现。可由直接接触或污物传染。有中度化脓性分泌物。结膜和眼睑可有轻度水肿。下睑结膜裂隙灯检查可见细微乳头反应。病变常为自限性,但广谱抗生素如庆大霉素及多黏菌素 B 与甲氧苄啶联合治疗常有良效。

表 465-4

眼炎常见病因的鉴别诊断*

症候	急性结膜炎	急性虹膜炎 †	急性青光眼 ‡	角膜外伤或感染
发生率	极常见	常见	不常见	常见
分泌物	中至大量	无	无	水性或脓性
视力	不影响视力	轻度模糊	明显模糊	常模糊
疼痛	无	中度	重度	中至重度
结膜充血	弥漫性,穹隆更重	角膜周围为主	角膜周围为主	角膜周围为主
角膜	清晰	常清晰	气雾样	清晰度与病因有关
瞳孔大小	正常	小	中度扩大、固定	正常或小
瞳孔光反应	正常	差	无	正常
眼压	正常	正常	增高	正常
涂片	病原微生物	无菌	无菌	细菌只见于感染性角膜溃疡时

*“红眼”其他较少见病因如眼内炎、异物、巩膜表层炎、巩膜炎等。

† 急性前葡萄膜炎。

‡ 闭角青光眼。

淋球菌所致超急性化脓性结膜炎是由性接触传染的。有大量绿脓,眼睑常极度水肿。耳前淋巴结常肿大。应立即治疗,以防角膜溃疡因细菌外毒素作用而致穿孔。结膜应作革兰染色和培养。外毒素须以大量盐水灌洗稀释。可用第三代头孢菌素静脉或肌肉注射。环丙沙星、庆大霉素或杆菌肽局部应用辅助治疗亦有功效。

成人包涵体结膜炎(adult inclusion conjunctivitis)是沙眼衣原体(*Chlamydia trachomatis*)通过性接触引起的。这种慢性结膜炎引起结膜滤泡,并伴有耳前淋巴结病,对此很多抗生素皆无效验。如不治疗,病变可迁延多月。系统治疗须用红霉素(erythromycin)或阿奇霉素(azithromycin)。**沙眼**(trachoma)是反复感染特定衣原体亚型而发生的慢性瘢痕性结膜炎。地方性流行于很多发展中国家,也是角膜性失明的主要病因。上睑结膜可见白色线状瘢痕,角膜缘侵蚀。倒睫(trichiasis)即睫毛反向生长,最终可使角膜血管生成和混浊。治疗为系统性应用红霉素或四环素,已有瘢痕时须手术脱毛或眼睑重建。

变应性结膜炎(allergic conjunctivitis)常见于特应性(atopy)、枯草热和变应性鼻炎时。症状以刺痒最为突出,但异物感亦甚常见。可有水样分泌物。支持疗法为冷敷,局部应用缩血管剂或抗组胺药如萘甲唑啉("鼻眼净")或左卡巴斯汀(levocabastine),慢性症状以肥大细胞稳定剂长期治疗,收效极佳。

单纯疱疹病毒所致**角膜炎**(keratitis)通常是作为眼的继发感染而发生的(彩页9图465-10)。原发感染可未觉察,或只限于眼周疱疹性皮炎或睑结膜炎。病毒颗粒可无限期潜伏于三叉神经节,或角膜上皮或基质。单纯疱疹上皮性角膜炎引起典型树枝形上皮缺损,反映活动性病毒感染。治疗为局部应用曲氟尿苷(trifluridine)或口服阿昔洛韦(acyclovir)。孤立性基质症候被认为是抗御病毒的免疫反应。治疗为局部应用皮质激素,以减少发生永存性角膜混浊的风险。皮质激素治疗期间,局部须预防性应用抗病毒药(如曲氟尿苷)。

细菌性角膜炎(bacterial keratitis)可能以角膜周边的细微混浊出现,亦可为中心性化脓性溃疡。症状如疼痛、发红、畏光、视力减低等。荧光素染色可见上皮缺损及其下混浊。宏观或微观上皮损伤是主要危险因素。戴接触镜者发生细菌性角膜炎的风险约比常人高出5倍,睡觉不摘接触镜者,风险也会增加。最常见病原是革兰阳性球菌,戴接触镜者的最常见病原是假单胞菌属(*Pseudomonas*)。病原鉴定须取角膜刮屑培养及革兰染色。病情不很重时,有些眼科医师主张径以喹诺酮类药物(fluoroquinolones)局部应用,进行经验性治疗。这些药物须频为施用,如15分钟1次亦非鲜见。较重病例应收住院,局部应用强化抗生素液,10~15分钟1次。系统性抗生素治疗则非常规项目。角膜穿孔可以绷带包扎接触镜、氰基丙烯酯(cyanoacrylate)(补裂胶〈crazy glue〉)或全层角膜移植术治疗。植物类物质伤后如疑有真菌感染,常须早期清创。

眼内炎(endophthalmitis)即眼窝内发炎,外源或内源性、感染或无菌性不一。外源性感染性眼内炎是手术或非手术性贯通伤后发生的,眼内手术后发生率估计约0.1%,贯通伤后约5%。主要症状是视力减低。检查时可见玻璃体炎(vitritis)和前葡萄膜炎(anterior uveitis)。角膜、结膜、网膜和脉络膜受累不一。产毒素性革兰阳性细菌和革兰阴性细菌感染,可使玻璃体和其他眼内结构迅速发生坏死。痤疮丙酸菌(*Propionibacterium acnes*)和表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*)为惰性生物,表现亦较隐晦。眼内炎虽是白内障手术的罕见综合征,但却可能造成灾难性后果。手术后数周中,视力应不断改善,如视力出现任何减低,或疼痛加重,都须引起重视,立即检查。

眼内炎须由房水和玻璃体液取样作革兰染色和培养。痤疮丙酸菌和表皮葡萄球菌感染须向玻璃体内注射抗生素。毒力更烈的感染,须作平坦部玻璃体切割术(pars plana vitrectomy),玻璃体内注射皮质激素,静脉注射抗生素。预后不一,视感染菌种而异。无痛性低活性感染(indolent infections)术后视力可能恢复极佳,侵袭性病原体则可在数小时内完全破坏眼内组织,而使可用视力荡然无存。

特发性炎症和自身免疫

眼及眼周组织可能成为孤立性特发性或自身免疫性炎症的原发灶。疼痛为常见症状。视力可有不同程度减低。治疗意在减轻症状,减少组织破坏,因为内在病因知之甚少。

干性角结膜炎(keratoconjunctivitis sicca)即通常所称眼干燥症(dry eye syndrome),系泪膜层缺乏所致,症状如沙砾感、异物感、畏光、视力减低等。角膜

和结膜皆可以荧光素染色，但玫瑰红（rose bengal）染色更为敏感。泪腺和涎腺特发性炎症所致干性角结膜炎，即 Sjögren 综合征（第 282 章），妇女较多。继发性并发症有复发性角膜糜烂、角膜炎、角膜混浊等。很多药物也能引起干眼症状（表 465-5）。治疗主要为点用人工泪液（每日常须点用 6～8 次），夜间用润滑性软膏，泪点亦常作暂时或持久性封闭。

巩膜表层炎（episcleritis）是紧靠结膜下方的炎症，如有疼痛亦甚轻微。由扇状充血可与结膜炎区分，辐射走行的血管不随结膜活动，以 2.5% 或 10% 苯福林（phenylephrine）点眼后，即大为减轻。但后者 1 滴，即能引起急性高血压。巩膜表层炎为自限性，局部应用非类固醇抗炎药如氟比洛芬（flurbiprofen）或双氯芬酸（diclofenac），可加速其消失。与巩膜炎不同，巩膜表层炎一般与系统性类风湿病无关。

巩膜炎（scleritis）常以剧痛和发红出现，可能伴有系统性疾病，亦可为孤立性。后巩膜受累时，视力可能减低。充血为弥漫性或扇形，不活动，滴入苯福林后也不会发白，巩膜可能变薄，但穿孔罕见。可能继发葡萄膜炎如角膜炎，诊断检查须作超声、磁共振成像（MRI）及实验室检查，以确定感染或为自身免疫性结缔组织病。治疗可能需局部应用或口服非激素性抗炎药及皮质类固醇。顽固性病例可能须用胞毒性药物。

Mooren 溃疡为特发性、进行性角膜周边变薄，据信为一自身免疫现象。此病单侧亦可为双侧性，疼痛亦常有。穿孔则罕见，除非遭受外伤。治疗如局部应用皮质激素、黏液溶解剂、胞毒性药物等，绷带包扎接触镜及结膜退缩或前移等亦有报道，收效不一。

表 465-5

能引起眼干燥症症状的部分系统性用药

药物	类别
布洛芬（ibuprofen）	非类固醇抗炎药
苯海拉明（diphenhydramine）	抗组胺药
普利啶（tripolidine）	抗组胺药
氯苯那敏（chlorpheniramine）	抗组胺药
阿替洛尔（atenolol）	β-阻滞剂
美托洛尔（metoprolol）	β-阻滞剂
普萘洛尔（propranolol）	β-阻滞剂
可乐定（clonidine）	α-激动剂
东莨菪碱（scopolamine）	抗胆碱能药
胺碘酮（amiodarone）	抗心律失常药
噻苯哒唑（thiabendazole）	驱线虫药
异维 A 酸（isotretinoin）*	视黄醛衍生物

*治疗后严重眼干燥症症状可能持续数年，其他症状停药后都能消失。

眼瘢痕性类天疱疮（ocular cicatricial pemphigoid）是一种疱疹性结膜炎，因对眼表面持续破坏不已而有此名。但此症很少在 60 岁前出现。起病症状为反映慢性结膜炎的异物感和烧灼感。上皮大疱破溃，使结膜杯状细胞受到破坏，使眼极度发干。结膜穹隆可能封闭。轻微外伤或手术操作亦可使炎症加重。眼瘢痕性类天疱疮病人能检出针对结膜基膜的抗体，其他黏膜亦可受累。氨苯砜（dapsone）为一线治疗药物，但对葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏病人应予禁忌。胞毒类药物及皮质激素可能有助。严重病例口腔黏膜自体移植，或以羊膜同种移植的手术重建，可能收效。

眼眶非特异性、特发性炎症被称为**眶假瘤**（orbital pseudotumor）。炎症可能涉及泪腺（泪腺炎，dacryoadenitis）、眼外肌（肌炎）、眶脂、巩膜及视神经鞘（视神经束膜炎，optic perineuritis）等。主要累及眶尖的炎症引起外眼肌疼痛，即所谓 Tolosa-Hunt 综合征。疼痛是眶假瘤的最常见症状，但也有很多病例是以眼球突出和眼球运动受累而来就诊的，视力亦可减低。排除占位性损害，一般需做眶 CT 或 MRI，非典型病例可能需做活检。系统性应用皮质激素，常于 24 小时内收到明显效果。反之，如收效不佳，诊断当另作考虑。皮质激素须以数月时间，缓慢减量，以防复发。皮质激素未能成功撤除者，可能需做辐射。

虹膜炎（iritis）病人可诉疼痛、畏光和视力模糊等症状。半数以上病例皆与系统性疾病无关。角膜缘周结膜可能充血，裂隙灯检查前房可见炎症细胞和蛋白渗出（闪烁）。发作初期一般是以 1% 醋酸泼尼松（prednisolone acetate）悬液对症治疗，每日 4 次，睫状肌麻痹剂如 1% 阿托品每日 1 次，2% 环喷托酯（cyclopentolate）每日 2 次。反复发作须作自身免疫和感染性病因的系统检查。

中心性浆液性视网膜病（central serous retinopathy）为中青年人的单侧急性视力减低和视物变形（metamorphopsia），患者通常都受过良好教育，供职于应激性强烈的岗位。视力可能减至 20/40～20/100。眼底检查可见神经感觉性视网膜（neurosensory retina）出现中心性浆液性偏斜。诊断可做荧光素血管造影。本病为自限性，也有留下永存性视力缺陷的报道。局灶性激光治疗能使症状持续时间缩短，但不能改善最终结局。

肿瘤性

原发于眼及其附件的肿瘤很多。眼外损害可分为色素和非色素性。原发性眼内肿瘤因转移瘤的存在而大为增多。

毛细血管瘤(capillary hemangioma)是眼睑最常见的肿瘤。为生后数周出现的儿科损害。初起为所谓草莓样痣,增长数月,一般于1岁后开始消退。并发症有上睑下垂、散光和弱视。眼眶亦可受累。增生期大瘤可能须向损害内注射皮质激素,但系统性皮质类的应用也在增多。脉冲染料激光治疗可使损害的退化增多。手术切除对很多病例也能收效,但多数眼科医师仍主张观察。

横纹肌肉瘤(rhabdomyosarcoma)是儿童最常见的原发性眼眶恶性瘤。就诊时以眼球突出、上睑下垂和睑淤斑(眼睑皮下出血)(lid ecchymosis)为最常见症候,视力减低程度不一。可因偶发外伤史而被误导。眼眶CT可能有助,但确诊仍赖活检。应尽快通过系统检查,包括胸片、腰穿和骨髓活检等,发现转移。局部照射(4000~6000 cGy)和系统化疗,存活率有达90%以上的报道。

基底细胞癌(basal cell carcinoma)是眼睑最常见恶性瘤,比鳞癌和皮脂腺癌都多出40~50倍,损害常为珍珠样带脐凹的小结节,但形态上差异很大,包括色素沉积厚重的肿瘤。最常见于下睑。切缘清洁的切除疗法,一般皆能治愈。基底细胞癌很少转移,局部复发仍可切除。泪阜损害(caruncular lesions)可向深部组织发展,故手术前须作眼眶影像检查。

鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma)比基底细胞癌少见得多,但有转移可能。鳞癌最常见于下睑,此处接触光照最多。晚期病例可能累及眼眶和鼻窦,应作系统检查。治疗为手术切除。

皮脂细胞癌即皮脂腺细胞的(sebeceous cell carcinoma),可起于眼睑任何一处皮脂腺。破坏局部眼睑结构的慢性睑板腺囊肿,应想到皮脂细胞癌的可能,慢性一侧性睑炎亦应有此考虑。肿瘤有侵袭性,应予切除。转移亦非鲜见。皮脂细胞癌伴有内脏恶性肿瘤的,即**Mair-Torre综合征**。

结膜**恶性黑色素瘤**(malignant melanoma)可由痣新发,或来自**原发性获得性黑变病**(primary acquired melanosis)。淡肤色的人一侧结膜色素沉着,细胞出现非典型性改变(cellular atypia),即有发生黑色素瘤的风险。结膜黑色素瘤不一定有色素沉着。肿瘤厚度>0.8 mm时,应认为发生转移的可能性较大。早期切除并作冷冻治疗,常能治愈。眼内恶性黑色素瘤是眼内最常见的恶性肿瘤,起于脉络膜或睫状体,可经巩膜累及结膜。脉络膜恶性黑色素瘤可能是新发的,也可能来自前已发现的脉络膜痣。肿瘤厚>3 mm、宽>10 mm或迅速增长,提示恶性黑痣瘤。肝是最常见转移部位,肝酶是最敏感的筛检项目。未转移病例的治疗尚有争议,可能包括局部放射、激光消融、切除、剜出等。这些肿瘤任何一种侵入眼眶,都须彻底手术(exenteration),清除一切眶内容。

成视网膜细胞瘤(retinoblastoma)是儿童最常见的眼内恶性肿瘤,可以常染色体显性方式遗传,亦可散发。成视网膜细胞瘤是遗传性恶性肿瘤的典型代表,Knudson正是通过此瘤的遗传研究,提出两次袭击论(two-hit hypothesis)。正常发育须赖13号染色体长臂上的肿瘤抑制基因作用。有一个正常等位基因,就足以抑制肿瘤的发生。家族性成视网膜细胞瘤可能是由一个缺陷等位基因以常染色体显性方式遗传的,体内所有细胞皆可受累。这种情况下常为双侧或多中心性病变,并由异常基因传及子孙。散发性成视网膜细胞瘤是胚胎发生期间通过突变酿成的。胚胎发育早期发生的突变,将累及体内所有细胞,构成新的种系缺陷,亦常以双侧或多中心性病变出现。胚胎发育晚期发生的突变,引起非遗传性单侧和单灶性病变。无论哪种情况,第二等位基因都是在视网膜细胞发育中发生体细胞突变的。患者最常见的表现是白瞳(leukocoria)或斜视,90%患儿皆在3岁前作出诊断。双侧及多中心性病变为种系突变。多数病例皆须摘除,视神经蔓延是关系预后的最重要因素。双侧性病例另眼可作放射、激光消融、冷冻治疗和化疗。幸存者仍有发生其他恶性损害的风险,包括成骨肉瘤等。

锥内眶肿瘤一般引起轴向前突和视力减低。眶静脉畸形是最常见的眶内肿瘤,但常被误称为**海绵状血管瘤**(cavernous hemangioma),是眼眶最常见肿瘤,为良性血管内皮瘤,锥内、锥外不一。影像检查为高度局限性肿瘤。如疼痛明显,诊断应另作考虑。如影响视力、引起视神经病、眼球移位或突出,即须切除。

原发性视神经肿瘤有**脑膜瘤**(meningioma)和**神**

经胶质瘤(glioma),前者为中年人生长缓慢的肿瘤,患者女多于男。视力减低,亦可正常。CT检查可见主要累及神经鞘。检查后方发展,须有反复检查和影像资料。切除的主要指征是面临交叉受累的威胁,但此说亦不无争议。视神经胶质瘤可见于von Recklinghausen病及结节性硬化症(tuberous sclerosis)的儿童,两侧视神经胶质瘤是Ⅰ型神经纤维瘤(neurofibromatosis type Ⅰ)的标志性损害。孤立性视神经胶质瘤成人罕见,但却常为致死性。

变性类

白内障(cataract)(晶状体混浊)是世界上失明的主要病因,也是美国40岁以上群体中失明的主要病因。美国75岁以上老人中,白内障流行率估计约50%。绝大多数是正常衰老性改变,晶状体核进行性发黄(晶体核硬化),晶状体皮质硬化。老年性白内障(senile cataract)虽有遗传因素的设想,但未证实。长期接受紫外光辐射,已证明有致白内障性。改善视力只能摘除,尚未发现有何药物疗法。

几乎所有50岁以上病人,裂隙灯检查都能发现晶状体有一定程度的变性改变(degenerative changes)。视力障碍决定于晶状体改变程度和病人对视力的要求。极少情况下是由于临床需要而需摘除内障的。成熟、肿胀的白内障可使前房角度变小而可能诱发晶状体性青光眼。白内障过熟、液化,晶状体蛋白渗漏,可致晶状体抗原性葡萄膜炎(phacoantigenic uveitis)。但多数病例的择期性摘除术都是为了恢复丧失的视力。因此无需紧急手术,而在无视力障碍症状时要求病人必须去作白内障手术的说法,要提高警惕。

先天性白内障可能伴有宫内TORCH感染所致代谢病,或为家族性。外伤性白内障是由于晶状体贯通伤后的液化。有些白内障可能具有颜色或部位特征,如Wilson病时的葵花状白内障(第224章)以及常因系统性疾病应用皮质激素而发生的后囊下白内障(第31章)。

内障摘除和眼内晶状体植入,在发达国家已取得极大成功。可能发生的并发症有黄斑囊样水肿(cystoid macular edema)、散光、视网膜脱离、眼内炎等。当前手术方法是局部(球后)或表面麻醉下自封性(self-sealing)小切口。如无糖尿病性视网膜病、青光眼及黄斑变性等并存眼病,则视力恢复极佳。

青光眼(glaucoma)的最佳定义是眼压增高情况下视网膜神经节细胞层的萎缩。临床典型三联征是眼压增高、视乳头萎缩凹陷和典型视野缺陷。眼压正常的青光眼也有记载,因此眼压增高的病因作用仍未明确。很多专家认为青光眼是血管性视神经病,有人则持内源性毒素说。早期表现不一,诊断不易;很多病人因具备一项以上危险因素而被归入“疑似青光眼”,应每4~6月复查1次。危险因素是:青光眼家族史,年龄增长,糖尿病,肥胖,眼外伤等。青光眼是美国黑人失明的主要原因。

原发性开角青光眼(primary open-angle glaucoma)是最常见的青光眼,80岁以上老人中,15%有之。患者前房角解剖似仍正常,但房水流出减少。进行性视野缺失从周边开始,发生极为隐匿,陷于晚期前,患者可能浑然不觉。测定眼压不失为一有效筛检方法,所有成年人皆应做此筛检。药物治疗意在减少睫状体的房水生成,或促使房水自小梁或葡萄膜滤帘流出。局部应用β阻断剂、碳酸酐酶抑制剂、缩瞳剂和前列腺素,可能有累加作用。顽固病例可能须做激光或冷冻技术处置。晚期病例可由滤过手术制造结膜下流出道。

闭角青光眼(angle-closure glaucoma)为眼科急症,患者眼痛、发红。恶心呕吐亦常见。瞳孔常固定于中度扩张位,角膜因压迫性水肿而发混。虹膜因后方房水聚集而前弯,故前房角被封闭。危险因素有前房角变窄,此时对侧眼能提供诊断线索。紧急处理(表465-6)为局部应用β-肾上腺素能拮抗剂,α-肾上腺素能激动剂和碳酸酐酶抑制剂。系统性降压药如碳酸酐酶抑制剂、甘油、异山梨醇、甘露醇等。确切治疗须做外周虹膜切开术(peripheral iridotomy),一般是在初期危象度过后,以激光完成。对侧眼可择期作预防性治疗。慢性闭角可能由于眼内长期发炎和前房角继发纤维化。

继发性青光眼见于成熟白内障、眼内炎症和肉眼可见的解剖异常等情况。眼葡萄膜炎时,炎症性碎屑能封堵滤帘(小梁网)。房角退缩性青光眼(angle recession glaucoma)可迟至引发的钝性外伤后数年发生。先天性青光眼可能是原发的,也可能是某些畸形所致,如虹膜缺失导致滤帘的机械性功能失常。糖尿

表 465-6

急性闭角青光眼的药物治疗*

1. 系统性
   A. 乙酰唑胺 500 mg 1 剂口服
   B. 异山梨醇 50 ~ 100 mg 口服,或甘露醇 1 ~ 2 g/kg 1 小时静注
2. 局部应用(间隔 5 分钟)
   β 阻断剂(如 0.5% 噻吗洛尔 1 滴 15 分钟 1 次 ×4)
   1% ~2% 毛果芸香碱 1 滴 15 分钟 1 次 ×4
3. 患者仰卧
4. 转眼科治疗
5. 确切治疗须作周边虹膜切开术

*无晶状体及假晶状体者不用。

病性视网膜病或血管封闭所致视网膜缺血,可因前房角血管新生而致新生血管性青光眼。治疗须作全网膜激光凝固(panretinal laser photocoagulation)。

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration;ARMD)为光感受器和视网膜色素上皮的特发性萎缩。年龄相关性黄斑变性时的很多病理改变,在视力良好者亦可看作正常现象,这些改变也不一定是变性发展的不祥征象,因此年龄相关性黄斑变性的术语,只能用于视力丧失的病人。Amsler 家用监测网格可用于检测急性视野缺失和视物变形症(metamorphopsia),后者常为网膜局部隆起所致局灶性影像变形。

非渗出性("干性")黄斑变性为中心视野的无痛性、进行性缺失(彩页 9 图 465-11)。眼底黄斑区可见色素斑驳及玻璃疣(drusen)。脂褐质(lipofuscin)沉积在网膜色素上皮基膜的紧下方,即为玻璃疣。它可以是分立性的("硬"疣),也可能不很清晰("软"疣),或相互融合。网膜色素上皮局灶性脱离常见。对无血管新生的年龄相关性黄斑变性尚无已知疗法。有人认为接触紫外线也是一项危险因素。低视力辅助可能极为重要。年龄相关性眼病研究(AREDS)证明:补充维生素,可使中度 ARMD 向重度 ARMD 的发展放慢。由于研究中所用大量维生素 C,E,β-胡萝卜素,锌,铜等,已证明有效,使得 AREDS 抱怨的配方被几家公司推上市场。但对烟民不主张用这样大量的 β-胡萝卜素。●

年龄相关性黄斑变性(ARMD)的主要并发症是脉络膜新血管生成(彩页 9 图 465-12)。Bruch 膜破损,视网膜毛细血管即可进入网膜下间隙。这些病例常有黄斑下出血。这些增生性损害中,约 10% 可作预防性光凝固治疗,以减少发生严重视力缺失的可能,还有为数更少的病例须手术切除网膜下膜。60% ~ 70% 脉络膜有新血管生成的病人,由于损害所在位置或性质不能作热光凝固,须做光动力治疗(photodynamic therapy),即血管内应用光致敏剂如维替泊芬(verteporfin),能使脉络膜血管选择性凝固,不致伤及上面的网膜。抗血管生成药现正临床试验中。

视网膜脱离(retinal detachment)即神经感觉性网膜与网膜色素上皮的分离,可分为牵引性、渗出性和孔源性。牵引性视网膜脱离最常见于严重增生性糖尿病性视网膜病时,或在非糖尿病性玻璃体出血后发生。牵引膜由出血机化而成,收缩时牵拉网膜。恶性高血压、后方炎症及脉络膜病时可见渗出性隆起。浆液聚集于网膜下腔,而在低位形成平整的半球形脱离。孔源性视网膜脱离是眼内退化性改变或外伤所致网膜破损引起的。

孔源性网脱(rhegmatogenous detachments)在健康者中最为常见,症状有视力急性减退、闪光感(photopsia)和漂浮物(floaters)①。可能伴有玻璃体出血,90% 以上病例玻璃体皆可见到红细胞(Shafer 征)。网膜破损可能由于外伤、玻璃体后脱离及网膜萎缩。中老年人玻璃体虽渐液化(sneresis),但仍与前方网膜贴附牢固。玻璃体牵引能引起网膜撕裂,而使液化的玻璃体进入网膜下腔。青年人亦可因外伤而发生类似情况。约 25% 孔源性网脱见于视网膜点阵变性(lattice degeneration)病人,约 10% 成人有此变性。局灶性玻璃体液化即发生在点阵损害上,而玻璃体则牢固地附着在损害的周边。萎缩性网膜裂洞也能引起孔源性网脱。

不是所有孔源性网脱都要立即纠正。有症状的急性病例必须修复,但手术时机当视黄斑受累之有无和风险以及眼内情况而定。玻璃体出血病人应严格卧床休息,头部抬高,以利观察眼底。有些无症状及慢性网脱,可作观察。手术治疗须确定和封闭裂洞,通常是作巩膜扣带术(scleral buckling),必要时眼内手术和冷冻疗法,诱导裂孔区脉络膜与网膜贴合。其他如网膜固定术(眼内注气)和激光凝固等。**增生性玻璃体网膜病**(proliferative vitreoretinopathy)是网膜破损罕见但可能造成破坏的并发症,网膜和眼内表面

---

①据译者本人的 4 次网脱体验,网脱特征是固定性黑影,而不是能活动的漂浮物。

——译者

因纤维血管增生而变形。

结膜和角膜接触光照可能发生变性改变。**睑裂黄斑**(pingueculae)是睑间结膜微黄色隆起,固有质弹性组织变性;紫外线照射损伤的成纤维细胞,产生异常胶原。损害侵蚀角膜鼻侧或颞侧,引起的同样组织病理学改变即**翼状胬肉**(pterygia)。角膜编程变性(programmed degeneration)见于**圆锥形角膜**(keratoconus)。因中心角膜变薄而成锥形,已知此症与特应性及擦眼有关。患者可以重度散光就医,一般是年届20岁时出现,发展至30岁时。硬质接触镜能使很多病例得到纠正,有些则须做穿透性角膜移植术,收效极佳。角膜上皮基膜水平的钙沉积,临床即为**带状角膜病**(band keratopathy)。此症一般见于老人和已发生变性的眼,依地酸(ethylenediaminetetroacetic acid)螯合治疗可望收效。

血管性

视神经乳头梗死称为前部缺血性视神经病(anterior ischemic optic neuropathy)。很多病例都与血管炎有关,但也有非动脉炎性(特发性)。患者以一侧急性无痛性失明出现,年龄大多在50~75岁间。其他危险因素有视乳头小而视盘凹陷极微、高血压、糖尿病等。视盘水肿可能是扇形的。视野缺失常在高位,引起扇形萎缩,约25%病例以后对侧也会发病。视神经鞘开窗术(optic nerve sheath fenestration)对急性病例虽未见有何疗效,但对发展已历多日的罕见病例可能有助。

眼药的系统效应

很多眼用药液即使只用小剂量,也能产生系统性副作用(表465-7)。滴药后以手压迫泪点,有助于限制鼻黏膜的系统性摄取作用(从而亦有助于对眼的穿透)。很多病人做不到这点,可让他们点药后闭眼1分钟。**β-肾上腺素能拮抗剂**是最常用的眼用溶液。哮喘病人可能发生支气管痉挛及心动过缓,有些人可能嗜睡。**肾上腺素**可用其前体地匹福林(dipivefrin),后者可在角膜酶作用下转化为其活性形式,如此系统效应几可尽免。缩瞳药匹鲁卡品(毛果芸香碱)(pilocarpine)是直接作用的拟副交感神经药,系统作用甚微,特别是年轻病人。但**乙膦硫胆碱**(echothiophate)为乙酰胆碱酯酶抑制剂,能引起胆碱能性症状如腹泻、流涎过多等。不能同时应用琥珀胆碱(succinylcholine)。阿托品及其他毒蕈碱拮抗剂可用于睫状肌的麻痹和扩瞳。系统效应有心动过速和发热。严重病例可用毒扁豆碱(physostigmine)。α-肾上腺素能药**苯福林**(phenylephrine)以其10%溶液点眼时,可能血压迅速增高。**碳酸酐酶抑制剂**(carbonic anhydrase inhibitors)亦可局部应用,似无发生中枢神经系统效应之虞,而系统性应用时可能发生再生障碍性贫血。

系统性疾病时的常见眼症候

先天性

系统性非遗传性先天性疾病中,常有眼症候的如Sturge-Weber综合征和早产。前者(头面血管瘤病)是指弥漫性脉络膜血管瘤和面部鲜红斑痣(facial nevus flammeus)即葡萄酒色痣(port wine stain)。眼底弥漫性发红,即所谓西红柿酱眼底。组织学上为海绵状血管瘤损害。儿童可无症状,成人则常合并视网膜脱离。儿童常见青光眼,可能须做手术过滤。

接受氧疗的低出生体重早产儿,有发生**早产性视网膜病**(ROP)的风险,为网膜周边血管不全,可能发展为网膜血管新生(retinal neovascularization)和网脱,最重型可致失明。过去称为晶状体后纤维组织增生(retrolental fibroplasia),能形成白瞳而与成视网膜细胞瘤混淆。正常网膜血管生成始于胚胎第16周,而于第40周完成。虽然足月生产的婴儿亦偶有早产性网膜病发现,但发病风险最大的是出生时体重<1250 g和妊龄<28周娩出的早产儿。早产性网膜病的病理生理尚未充分了解。

低出生体重婴儿应在约4周龄移出新生儿重症监护室前,进行初步检查,以后再根据初查所见,决定下次检查,以观察发展情况。早产性网膜病的国际分类是根据纤维增生程度和部位作出的,并为治疗干预提供指导原则。出生时体重<1250 g的婴儿,约8%以后须予治疗。这些最终需要治疗的婴儿中,90%以上是在妊娠后34~42周间分娩的。很多患婴的眼症候只需观察,可望自行消失。如需治疗,网膜外周组织激光或冷冻消融一般即可收效。较重病例须作平坦部玻璃体切割术和巩膜扣带术。

表 465-7

部分常用眼药的副作用

类别	适应证	通名	商品名	系统副作用
α_2 激动剂	青光眼	阿可乐定 溴莫尼丁	Iopidine Alphagan	口干,鼻干
β阻滞剂	青光眼	噻吗洛尔 倍他洛尔 卡替洛尔 左布诺洛尔 美替洛尔	Timoptic,Betimol Betoptic Ocupress Betagan OptiPranolo	心动过缓,支气管痉挛,低血压,疲劳,抑郁,阳痿,高甘油三酯血症
前列腺素同类物	青光眼	拉坦前列素等	Xalatan Rescula Travatan	多毛症,虹膜色素过多
局部 NSAID	中度发炎,黄斑囊样水肿	阿克拉	Acular	
睫状肌麻痹剂	弱视治疗,虹膜炎	阿托品 后马托品 环贲托酯	Cyclogel	口干,心动过速,嗜睡
抗组胺药	季节性过敏	酮替芬 左卡巴斯汀 奥洛他定	Zaditor Livostin Patanol	头痛
肥大细胞稳定剂	季节性过敏,巨乳头性结膜炎	色甘酸 洛度沙胺	Crolom, Opticrom Alomide	头痛
缩血管剂	充血,过敏	洛度沙胺 萘甲唑啉	Vasocon A Naphcon A	反跳性充血

遗传性

先天性异常中有眼症候出现的病变之多,令人惊异。**镰状细胞病**(第171章)就是视网膜血管闭塞性病变的较常见病因之一。镰状细胞病患者发生眼并发症的风险最大。像人体他处小动脉一样,周边网膜血管亦可被封闭,引起局灶性梗死。以后血管新生则可引起玻璃体出血和视网膜脱离。新血管可能自行退化,亦可能须做光凝处置。裂隙灯检查可能发现典型逗号样结膜血管。

21三体性(第38章)可伴有斜视、近视、圆锥形角膜和白内障等症。是否须作视力测定和手术干预,当视系统性和眼症轻重而定。以常染色体显性方式遗传的线粒体细胞病 Kearns-Sayre 综合征(第73章),可发生进行性眼外肌麻痹(external ophthalmoplegia)。复视不常见,尚未发现有何治疗方法。**眼白化病**(ocular albinism)和**眼皮白化病**(oculocutaneous albinism)皆可表现为中央凹发育不良、视力不佳和眼震,前者是黑色素体(melanosomes)减少所致,为X连锁遗传,后者是每个黑色素体内的黑色素颗粒(melanin granules)减少所致,为常染色体隐性遗传。患者常畏光。低视力辅助可能有益。**Marfan 综合征**(第276章)可有很多结缔组织病的常见症候,如高度近视、晶状体半脱位、白内障、缺损(colobomas)等。可能须作晶状体切除术。此症属常染色体显性遗传。

多系统先天性错构瘤性病变在眼科文献中特称**母斑病**(phakomatoses)。**von Hippel-Lindau 病**(第459章)或视网膜血管瘤病(angiomatosis retinae),为常染色体显性遗传。视网膜毛细血管瘤早做光凝固,能防止渗出和视网膜脱离。小脑及内脏血管病常见,患者有可能发生肾细胞癌和嗜铬细胞瘤。von Recklinghausen 神经纤维瘤病(第459章)的眼错构瘤包括视神经胶质瘤(星状细胞错构瘤)、虹膜 Lisch 小结和眼睑丛状神经纤维瘤。视神经瘤进展缓慢,可致无痛性失明和眼球突出。约半数神经纤维瘤病患者有视神经胶质瘤,双侧肿瘤是1型神经纤维瘤病的标志性症候。2型神经纤维瘤病未见 Lisch 小结。**结节性硬化**(第459章)较少见于视神经胶质瘤,但视网膜神经胶质错构瘤可与眼睑血管纤维瘤偕发,为常染色体显性遗传。

内源性感染

系统性感染能引起眼葡萄膜炎、眼内炎、视网膜炎及脉络膜炎。但系统性病变的轻重，与眼病常不平行。临床可能由眼症求得诊断，也可能要到疾病后期才会出现眼病。

约 1% **肺结核**病例，眼葡萄膜亦被结核所累(第 341 章)。最常见的症候是虹膜睫状体炎和弥漫性脉络膜炎，症状包括无痛性进行性视力丧失。脉络膜可能见到黄色小损害，并可继发视网膜静脉周围炎(retinal periphlebitis)。纯化蛋白衍生物(purified protein derivative;PPD)试验可能为 + + 强度阳性。如经 3 周异烟肼试验疗程收到临床效验，即高度提示结核。

获得性**梅毒**(第 349 章)的眼并发症，约见于 5% 二期梅毒患者，但症状可在该病的任何时期发生。几乎任何眼结构皆可受累。常见表现如前葡萄膜炎、视神经视网膜炎(neuroretinitis)和梅毒性 Argyll Robertson 瞳孔(瞳孔缩小，反射迟钝而调节活跃)等。先天性梅毒眼底可见"椒盐样"色素沉着("salt and pepper" pigmentation)。

临床表现为"棉絮状"渗出斑("cotton wool" spots)的神经纤维层梗死，是**获得性免疫缺陷综合征**(艾滋病，AIDS)的最常见眼征(第 418 章)。如尚有视网膜出血，即可能类似巨细胞病毒性视网膜炎，也是艾滋病者另一常见症候。艾滋病者的其他眼疾还有视网膜、脉络膜和视神经机会性感染以及脑神经麻痹等。眼睑、眼眶和结膜还可发生 Kaposi 肉瘤。

巨细胞病毒性视网膜炎(cytomegalovirus retinitis)可以亚急性一侧视力丧失和玻璃体"漂浮物"，出现于免疫功能障碍时。大面积出血性梗死而玻璃体炎症轻微(彩页 9 图 465-13)。治疗主要为静脉注射更昔洛韦(gancyclovir)或膦甲酸(foscarnet)。玻璃体内用药亦在研究中。虽经峻治，复发率仍可达 50%。带状疱疹和单纯疱疹病毒可对艾滋病者构成暴发性视网膜坏死，即**外网膜进行性坏死**。

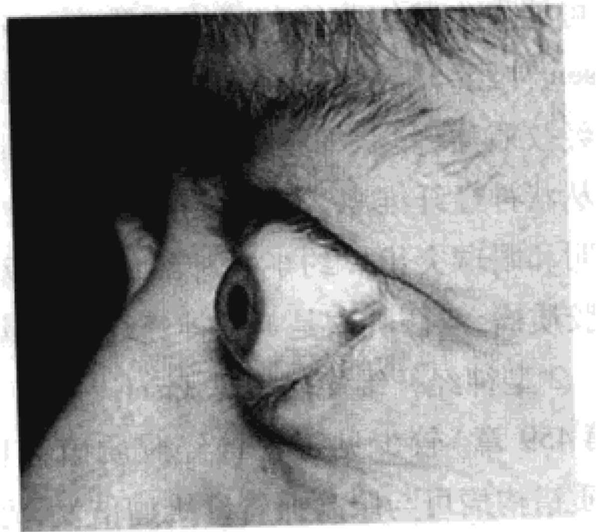


图 465-14 Graves 眼病，注意典型的眼球突出和眼睑退缩。

直到不久以前，几乎所有**眼弓形虫病**(ocular toxoplasmosis)(第 396 章)还被认为是先天性病变的再活化，现在的研究提示很多弓形虫视网膜炎都是出生后获得的。症状为视力减低和漂浮物。眼底视网膜典型损害为陈旧性脉络膜视网膜瘢痕周围的活动性黄色卫星，其上为致密玻璃体炎，有如"雾中桅灯"(headlight-in-the-fog)。血清虽未稀释，抗体效价亦甚明显。治疗须以乙胺嘧啶、克林霉素、磺胺药、强的松和叶酸等联合治疗。这些疗法都只中等疗效，并有中毒可能，故应只对眼内炎症严重，已危及黄斑区时用药。艾滋病者的弓形虫性眼底损害，形态学表现可能与非艾滋病者不同。

特发性炎症性和自身免疫性

自身免疫性疾病能引起偶发性眼征，或在眼组织中表现出最大影响。甲状腺眼病即通常所谓 **Graves 眼病**(第 239 章)，可见于甲状腺功能亢进、正常或减退时。眼外肌和眼眶脂肪发炎，可致眼球突出、角膜暴露和眼活动受限(图 465-14)。视神经病可能由于眼球极度突出、牵拉神经，或在眶顶受压所致。睑退缩(lid retraction)亦常见。患者可诉眼痛，视力减低和血管充血。治疗活动性炎症可系统应用皮质激素，或外放射束照射佐以局部强烈润滑处置。如已危及视神经，可能须紧急手术解压，但此举未必能使炎症减轻(甚至可能更为加剧)。故严重前突时的手术减压，一般是推迟到炎症已被控制、临床检查已稳定数月之后。活动性炎症一般是在 1 ~ 12 个月后消失。此时可再考虑二期手术，矫治慢性暴露、复视、眼睑异位和突眼等问题。

结节病(sarcoidosis)(第 91 章)是美国黑人眼内发炎的常见病因，结节病患者中，约 25% 有慢性眼葡萄膜炎。结节病亦可累及视神经、脑神经和泪腺。前

葡萄膜炎可局部应用醋酸泼尼龙(视炎症程度减量),同时每日应用睫状肌麻痹剂如2%环喷托酯(环戊通)(cyclopentolate)、1%阿托品等。后葡萄膜炎和神经症候则须系统应用皮质激素。

眼色素层炎(葡萄膜炎)(uveitis)可见于很多自身免疫病时,但眼与系统症候之间,常无相关性。**强直性脊柱炎**(ankylosing spondylitis)(第279章)时,约25%病例发生急性复发性前色素层炎。几乎所有**Reiter综合征**病人(第279章)都有前葡萄膜炎或结膜炎。约2%~12%**炎症性肠病**(inflammatory bowel disease)患者(第142章)有前葡萄膜炎;**银屑病性关节炎**(psoriatic arthritis)患者亦常有此症,但只有银屑病时无此症(第297章,第474章)。症状如视力减低及畏光等。局部应用皮质激素,一般即可控制眼疾。

慢性前葡萄膜炎可使**青少年型类风湿性关节炎**(juvenile rheumatoid arthritis)(第278章)病人视力大为减低。眼病可能发生隐匿,但却为破坏性,故常规检查至关紧要。少关节性青少年型类风湿性关节炎病人发生眼葡萄膜炎的风险是80%~90%,而以系统性方式起病的病人中,很少有此眼病。女孩发生眼葡萄膜炎的风险约为男孩的4倍。诊断时患者常无症状,故须注意筛检眼疾之有无。白内障常为发炎所致,或由于皮质激素治疗。早期局部应用皮质激素,可使发展推迟;晚期病例可能须口服或静脉注射皮质激素。巨量皮质激素脉冲式静注可能同样有效,而副作用则大为减少。

Vogt-Kovanagi-Harada综合征(**葡萄膜脑膜综合征**,uveomeningeal syndrome)可使皮肤黑素沉着的病人发生前或后葡萄膜炎。主要眼症状是视力减退。眶周可见白癜风,睫毛发白(灰)。脉络膜视网膜炎可能引起渗出性视网膜脱离。早期治疗(局部或系统应用皮质激素)能防止严重视力缺失或推迟其发生。

药物及传染性病原体能激起一种特应性疱疹性黏膜皮肤疹即Stevens-Johnson综合征(第476章)。青少年受累最多。结膜受累可致瘢痕化,穹隆封闭继发睑内翻(entropion),产生黏液的杯状细胞消失,角膜混浊。急性期强烈润滑,可使这些后遗症减轻。以黏膜和羊膜做重建性移植,可能有助。但单做穿透角膜移植术(penetrating keratoplasty)鲜能成功。

代谢性

系统性代谢性疾病能引起多种眼征。有些代谢病可能只显示在眼上。无论哪种情况,眼征都能协助诊断,也有助于病情发展的评估。

糖尿病性视网膜病(diabetic retinopathy)(第242章)是美国致盲的主要病因。视网膜毛细血管周膜细胞(pericytes)选择性缺失,可致微动脉瘤形成、渗出、毛细血管封闭和新血管生成。几乎所有青少年型糖尿病和2/3成年型糖尿病患者,在确诊20年后,视网膜都已有一定程度的受累。严格控制血糖水平,可使视网膜改变的发生和发展推迟,这是"糖尿病控制和并发症实验研究"组所已证实的。●

糖尿病性视网膜病可分为非增生性(彩页9图465-15)和增生性(彩页9图465-16)两类。非增生型病变亦称背景性糖尿病性视网膜病,表现为微动脉瘤、视网膜内出血、视网膜下渗出、静脉出血和视网膜内血管异常等。此期常见的黄斑水肿,是失明的最常见病因。故黄斑水肿如符合"糖尿病性视网膜病早期治疗研究"组所定标准,应作局灶性激光凝固治疗。因为该研究肯定此举可使临床已有明显黄斑水肿的病人,中度失明发生率减少50%,明显黄斑水肿的定义是:(1)中央凹500 μm内视网膜增厚;(2)中央凹500 μm内视网膜下渗出,附近视网膜增厚;或(3)视网膜增厚区超过1视盘直径,其中任何部分位于中央凹1个视盘直径内。●

视网膜缺血据信是增生性糖尿病性视网膜病的主要刺激,促使网膜外纤维血管组织随后玻璃体支架生长。视盘(视乳头)等处新血管生成,可能导致玻璃体出血和急性失明。纤维组织机化,则可发生牵引性视网膜脱离。符合"糖尿病性视网膜病研究"课题组所订标准的增生性病变,应做全视网膜激光凝固治疗。这份多中心协作的随机研究,证明此举可使玻璃体出血的高危病人严重视力缺失发生率由16%减至6%。●高危病人是指:(1)血管新生>视乳头1/3;(2)其他部位血管新生并有玻璃体出血;(3)视盘任何程度血管新生并有玻璃体出血;或(4)以下改变中具备其中任何2项:视网膜4象限出血;2象限静脉串珠形改变(beading);或1个象限中视网膜内微血管异常。晚期病例可能需做平坦部玻璃体切割术,剥除视网膜前纤维血管膜。

糖尿病病人发生无痛性、孤立性脑神经麻痹的风险增加,最常受累的是第Ⅲ和第Ⅵ脑神经,一般可于

6～8个月后消除。如发生多发性脑神经麻痹，应立即迅速进行全面检查，包括脑的磁共振成像（MRI），注意脑干和海绵窦情况。急性血糖增高时，晶状体可因山梨醇聚集而肿胀。血糖受控后，继发屈光不正仍可延续6～8个月，此期配镜波动极大，故应待检查稳定后再作调整。

角膜后铜聚集可能有助于**Wilson肝豆状核变性**（hepatolenticular degeneration）的诊断（第224章），但其出现常在神经症候发生之后。治疗后，典型的Kayser-Fleischer环即可消失。这些病人中发生所谓葵花样白内障的较少。

特定**黏多糖病**（mucopolysuccharidoses）时，可以见到不同程度的角膜混浊和视网膜变性，其他型黏多糖病时则无此改变。**Tay-Sachs病和Niemann-Pick病**（第222章）时中央凹出现樱红小点，是由于凹周节细胞内神经节苷脂（gunglioside）聚集，所幸形成的脂层不见于中央凹，而以黄斑附近最厚。**弹性假黄瘤**（pseudoxanthoma elasticum；第276章）患者常伴有典型血管样条纹，鸟氨酸转氨酶缺乏时血清鸟氨酸水平增高，视网膜和脉络膜出现**脑回状萎缩**（gyrate atrophy）。这种地图样进行性萎缩，最终可波及黄斑。**胱氨酸病**（cystinosis）时，角膜、结膜和视网膜可见其晶体沉积。视力一般不受影响，但角膜受累可致畏光。**痛风**（第288章）发作时的结膜炎、虹膜炎和巩膜炎，一般可在系统症状受控时消失。

肿瘤性

瘤转移和系统性肿瘤性增生累及眼的，远比原发性眼恶性损害常见。儿童转移瘤常累及眼眶，成人则常转移到脉络膜。脉络膜转移瘤妇女最常见为乳腺腺癌（第204章），男子则主要见为原发性肺癌（第198章）。二者合计约占眼转移瘤的70%。由于主动脉与左颈总动脉相连，左眼受累多于右眼（左与右之比为3:2）。主要症状是视力减退。乳腺癌患者发现脉络膜病变时，约70%病例的乳腺癌已被确诊。反之，源出于肺的脉络膜转移癌，约90%病例可能以此为其始发征兆。手术有损面容，故应只限有剧痛的病例。

多发性骨髓瘤（multiple myeloma；第196章）的眼征包括葡萄膜蛋白充斥的囊肿和血黏度过高所致视网膜出血。眶部甚少受累，但眼周可有溶骨性损害。诊断多发性骨髓瘤时，应作眼科检查。外束照射可收著效。虽然大细胞型的B细胞性**淋巴瘤**（第195章）是最常侵害眼的淋巴瘤，但比白血病仍少见得多。**白血病性眼病**（第192章，第193章）可能酷似慢性单侧性“眼葡萄膜炎”，或引起中心发白的网膜出血而与感染性心内膜炎（第310章）时的Roth点相似（彩页9图465-17）。局部照射对二者的系统治疗皆有助益。

眶和结膜淋巴瘤一般都是小B细胞MALT型。约50%病例最终都有系统性病变。系统检查须包括胸、腹和盆腔MRI、血清蛋白电泳，可能时还要做骨髓活检。孤立性眼周病损可做外囊束照射，但系统性受累时仍需系统化疗。

血管性

由于视网膜血管都能直接窥悉，因此几乎所有系统性血管病都能在此见到血管性改变。如**慢性高血压**（第63章）即能引起典型网膜血管改变，可用于诊断和病情发展的评估。动脉变细、动静脉交叉处受压、神经纤维层梗死、视网膜内出血等，都是高血压的典型改变。小动脉硬化可使动脉光反射增强。中度硬化的小动脉为“铜丝”征，高度硬化时为“银丝”征。急性高血压可致视神经水肿（彩页10图465-18），引起浆液性视网膜脱离，病人体位改变时变动亦极大。如血压迅速受控，这些网脱一般都能恢复，不致留下重要后患。

视网膜血管闭塞亦可与高血压有关。**视网膜静脉分支闭塞**能引起黄斑水肿而使视力减退，也可能无症状发生。闭塞通常是发生在动静脉交叉处，此处有共同外膜把血管联结在一起，而使小静脉管壁受到硬化小动脉的压迫。可见扇形出血。光凝固可能有助于黄斑水肿的消除，但对最终功能很少有何改善。新血管生成为罕见并发症，多数眼都预后良好。**视网膜中央静脉闭塞**（彩页10图465-19）性质更为严重。有缺血和非缺血性之分，以视网膜电图（electroretinogram）鉴别最为准确。眼底典型改变为各象限皆有血管迂曲扩张，还可见到不同程度的视网膜出血。非缺血性闭塞可能为血黏度过高所致，缺血性闭塞据信是小动脉在筛板水平对网膜中央静脉的侵占所致。虹膜及网膜血管新生约见于52%病例，一般是在损害初发3个月后发生的。全网膜光凝固应待发现血管新生后再为进行。

与静脉闭塞性疾病不同，**视网膜中央动脉闭塞**（彩页10图465-20）一般与系统性高血压无关。栓子最常见的来源是颈动脉狭窄（第440章），但心内膜炎和心脏血栓栓塞也是可能的来源。典型表现是一侧性突发性失明。发生明显闭塞前，可先有一过性黑矇（amaurosis fugax）或一侧暂时性失明，应急查颈

表 465-8

系统性用药的眼效应

药物	效应
氯喹	色觉障碍,视野缺陷
羟氯喹	色觉障碍,视野缺陷
硫利达嗪	视力模糊
氯丙嗪	视力模糊
地高辛	黄视
乙胺丁醇	视神经炎
胺碘酮	角膜涡变,色素性视网膜病
皮质激素	青光眼,白内障
普拉奎尔	色素性黄斑病
他莫昔芬	视网膜病
精神抑制剂	眼球震颤
丙氯拉嗪	眼动危象
维生素 A	脑假瘤
5-氟尿嘧啶	泪小管狭窄
异维 A 酸	严重眼干燥症(长期效应)

动脉情况。眼底检查可见典型樱红斑,为黄斑梗死区的弥漫性混浊,而与高度色素沉着的中央凹对照鲜明。瞳孔传入相对缺陷。如在起病数小时内,通过眼球按摩、前房穿刺或系统应用碳酸酐酶抑制剂,使眼压迅速下降,可使中央凹再灌注,而使视力得到一定恢复。但**视网膜动脉分支闭塞**虽有永久性视盲点(局灶性视野缺损)发生,病人亦可浑然不觉。

颞动脉炎(temporal arteritis;第 285 章)是老人失明的重要病因。症状即为突发性一侧失明。另如头痛、颌"跛行"(jaw claudiction)、头皮压痛、体重减轻、周身不适等亦常见。失明可能由于动脉炎,或因伴随的网膜中央动脉闭塞所致。血沉(ESR)增速。一旦疑及此症,即应尽快系统应用皮质激素[泼尼松 1~2 mg/(kg·d)],并在治疗开始后 7 日内做颞动脉活检。皮质激素应以数月时间,缓慢抽减,很多病人需在血沉指导下,持续小量皮质激素治疗。此病如不治疗,约 65% 病例对侧眼亦将失明。

Wegener 肉芽肿病(第 284 章)时眼眶受累,一般为由鼻或窦黏膜发展而来,可致眼球突出。眼血管炎可使任何眼组织发炎。**结节性多动脉炎**(polyarteritis nodosa)(第 284 章)侵害视网膜,一般只限小血管,但网膜中央动脉亦可闭塞。脑神经麻痹亦非鲜见。**Behcet病**(第 291 章)的闭塞性血管炎可在 20~40 岁病人中引起视网膜血管炎和虹膜睫状体炎。约 1/3 病例有前房积脓(hypopyon)(前房内白细胞层积)。治疗前房病变为局部应用皮质激素,后房病变可能须系统应用皮质激素和胞毒药物。

系统用药的眼效应(表 465-8)

系统性用药,很多都有眼的副作用报道,因此系统用药的病人,可能须定期监测双眼的毒性反应;以下是一些比较常见的毒副作用。

氯喹和**羟氯喹**即可使色觉减退,大剂量时可致视野缺损。氯喹中毒估计在积累用量达 300 g 后发生,而羟氯喹可在长期 750 mg/d 的维持治疗后发生症状。眼底可见典型"牛眼征",角膜可见涡状改变。症状皆不可逆,停药后仍可发展,故每年须作眼底检查包括自动视野检查。

服用**硫利达嗪**(thioridazine)及**氯喹**病人的色素性黄斑病,可以视力模糊出现。据信前者每日 800 mg、后者每日 1200 mg 即足以发生中毒。患者应每 6 个月检查 1 次。

常用抗结核药都能引起视神经病,而以**乙胺丁醇**(ethambutol)风险最大。瞳孔反应、色觉、视力和视野检查等,都可用作视神经功能检查的临床参数。

服用**胺碘酮**(amiodarone)的病人,可因上皮基膜内溶酶体聚集而使角膜发生涡状营养不良(cornea verticillata)。有些药物所致**Fabry 病**,也能发生类似改变。药物中毒所致角膜涡状改变,一般皆为可逆性,很少影响视力。

系统应用**皮质激素**对眼的副作用,与局部用药时相同,包括青光眼及囊下白内障等。

A 级论证文献

❶Age-Related Eye Disease Study Research Group: A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamin C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. Arch Ophthalmol, 2001, 119: 1417-1436.
年龄相关性眼病研究组有关补充维生素 C,E,β-胡萝卜素,锌等对年龄相关性黄斑变性和失明的作用报告。

❷Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. Ophthalmology, 1995, 102: 647 – 661.
严格和常规治疗糖尿病及其并发症,对视网膜病发展影响的比较。
❸Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report #9. Ophthalmology, 1991, 98: 766 – 785.
早期光凝固治疗糖尿病性视网膜病的专题报告。
❹The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS report number 8. Ophthalmology, 1981, 88: 583 – 600.
光凝固治疗糖尿病性增生性视网膜病的专题报告。

推荐阅读

Albert DM, Jakobiec JA (eds). Principles and Practice of Opthalmology. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000.
专著:《眼科学原理和临床》,第 2 版。多卷本教科书。
Eid TM, Spaeth GL, Bitterman A, et al. Rate and amount of visual loss in 102 patients with open-angle glaucoma followed up for at least 15 years. Opthalmology, 2003, 110: 900 – 907.
102 例开角青光眼失明速度和程度的 15 年以上随访报道,约 20% 视力稳定已约 20 年,各种程度恶化共达 52%。
Fraunfelder FT, Fraunfelder FW. Drug-Induced Ocular Side Effects. 5th ed. Boston: Butterworth Heinemann 2001.
药物诱导的眼副作用专著,提醒用药者药物引起的眼症是很多的。
Kaiser PK, Friedman N, Pineda R (eds). The Massachussetts Eye and Ear Infirmary Illustrated Manual of Ophthalmology. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 2003.
美国马塞诸塞州眼耳医院的眼科实用手册。
Owsley C, McGwin G, Jr Sloane M, et al. Impact of cataract surgery on motor vehicle crash involvement by older adults. JAMA, 2002, 288: 841 – 849.
白内障手术能减少老人开车时的撞车事故。
Satilmis M, Orgul S, Doubler B, et al. Rate of progression of glaucoma coreelates with retrobulbar circulation and intraocular pressure. Am J Ophthalmol, 2003, 135: 664 – 669.
青光眼性视野损害的发展快慢,与球后血流动力学参数相关。

(王贯才,郭秉甫 译;曾汉英,王娴俊,黄丽丽 校)

第466章
神经眼科学

Robert W. Baloh

了解视力障碍和瞳孔及眼球运动控制失常的发生机制,与神经性病变的诊断关系密切。

视觉

诊断上最大难题之一,是无显见眼异常可资解释时的视觉缺失问题。正确分析这样的病人,检查者须熟悉视觉传入系统的解剖与生理。视觉传入通路在大脑半球主要上行感觉和下行运动系统交叉,前者与脑底血管及骨性结构关系密切。因此视觉传入通路内损害在神经诊断中具有重大定位价值是不足为奇的。

视觉通路的解剖

光进入眼球到达网膜视杆细胞(rods)和视锥细胞(cones),把光刺激转化为神经冲动,向脑传递。网膜上视觉功能分布为向心区带型,靠近中心部位即中央凹处敏感性不断增高。中央凹(fovea)是由约10万个细长视锥细胞构成的"无视杆细胞"中央集群。供应这些视锥细胞的神经节细胞发出的轴突,直接进入视乳头(视盘)(optic disk)的颞侧,形成乳头黄斑束(papillomacular bundle)。网膜颞侧神经节细胞发出的轴突,须在乳头黄斑束上下弯曲,形成致密的弓形带。

供应视神经和视网膜的动脉来自眼动脉分支。网膜中央动脉随视神经至眼,在球后约1 cm处钻入硬膜鞘的后面,进入神经中央,而在视乳头中央浮现于眼底,由此发出上、下分支,供应网膜的内2/3区。来自脉络膜和后睫状动脉的吻合支(睫状系统),供应脉络膜、视乳头和网膜外层(包括光感受器)。约10%的人黄斑是由睫状系统的分支即网膜睫状动脉供养的。网膜和视乳头静脉引流主要是通过网膜中央静脉,出眼后行程是与入眼动脉平行的。

每只眼视觉所到之处称为视野(visual field)(图466-1)。左网膜鼻侧和右网膜颞侧看外界的左方,网膜上半部看外界的下半部。视神经在球后通过视神经管形成视交叉(optic chiasm)。来自两侧网膜鼻半侧的神经,交叉并进入对侧网膜颞半侧的纤维。视束从视交叉绕大脑脚到达外侧膝状神经节。视野方位在此旋转90度,使视野下部的映象投照在内半侧,而视野上部的映象投照在外半侧。膝距束(视辐射线)(geniculocalcarine radiation)开始是扇形铺开,进入上外侧和下外侧投射,绕侧脑室,经过一短距离进入颞叶(Meyer袢,即膝状束),再向后到达枕叶的纹状皮质(视皮质)(striate cortex)。后者(17区)在枕叶位于距状沟的上、下带,黄斑纤维投射到枕极的最后面,而靠外周部分的网膜投射则更靠前方。

视觉通路内损害定位

单眼失明是由于一眼或视神经损害所致,双眼失明的损害则可发生在从角膜到枕极视觉通路上的任何部位。累及视交叉的损害引起非同侧性视觉改变(如由图466-1中损害3所致两颞侧偏盲)。视束异常较为罕见,视觉改变则甚典型。同侧视野同一位点配置的纤维,在视束中并不完全混合,因此破坏此结构的损害是引起非对称性同侧偏盲(incongruous homonymous hemianopia)。膝状核、视辐射及视皮质损害引起的对称性同侧视野缺损,除非偏盲累及黄斑视力,即可能疏忽失察。膝后与膝前视觉丧失的区别是前者:(1)眼底所见正常;(2)瞳孔光反应存在;(3)脑影像检查上的相应损害。

视觉传入系统的检查

视觉功能最常用的检测方法是以"最佳矫正视

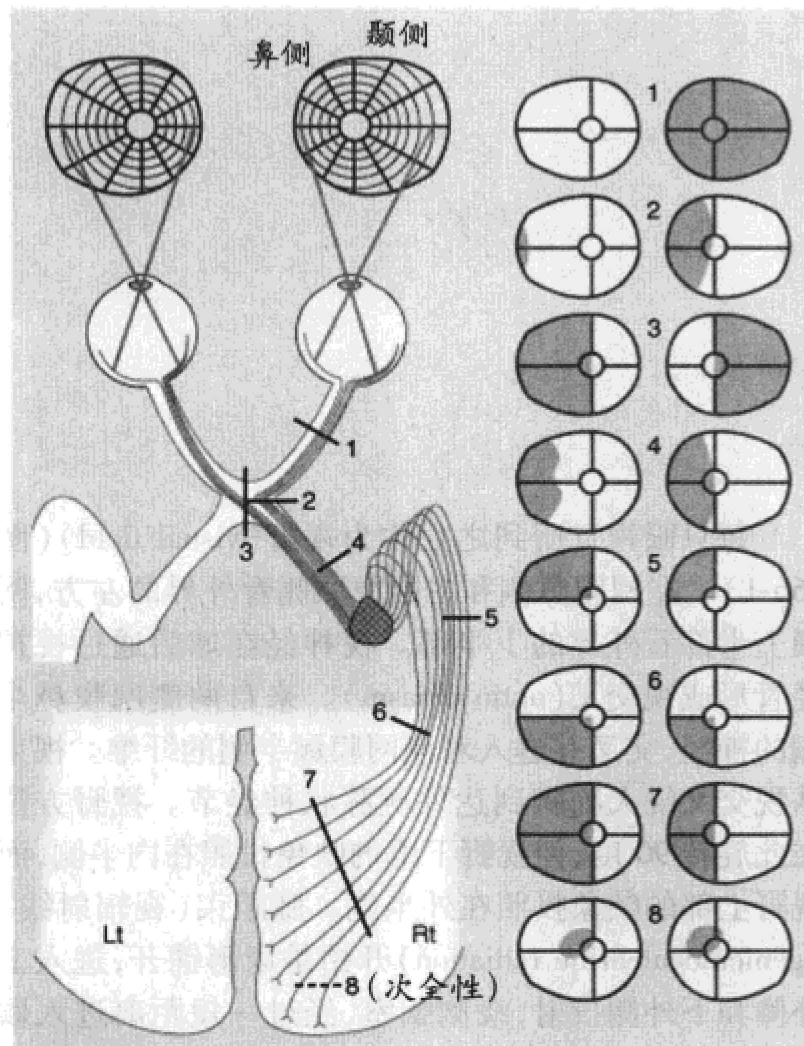


图 466-1 视野和视觉通路损害。1. 视神经：一侧黑矇。2. 视交叉外侧：明显非对称、不完全性（双侧）同侧偏盲。3. 视交叉中央：两颞侧偏盲。4. 视束：非对称性、不完全性同侧偏盲。5. 视辐射颞侧袢（Meyer 袢）：对称性部分或完全性（对侧）同侧上象限盲。6. 视辐射顶叶（上）投射：对侧性部分或完全性同侧下象限盲。7. 视辐射顶枕束完全中断：完全性、对称性同侧偏盲，凹点身心转移，中心视力常不受影响，即"黄斑回避"。8. 视皮质不完全损害：对称性同侧盲点，中心视力受累常极缓慢。

力"进行评估（第 465 章）。如视力不正常，就要确定视力能否由戴镜或至少是由针孔窥视而得到改善。正常参照系是识别在规范的 20 英尺远处字符，视力表上设计的字符还要大些，测试距离也相应稍大。因此在 20 英尺处看到的字符，并不比正常 40 英尺处看到时更好，视力记录为 20/40。小视力表携带方便，能迅速而极为准确地随时完成视力测试。

在病房，可以通过相互对比（confrontation）的方法，测试视野，甚至在病人机敏度减低的情况下，也能以此法对其视野作出大致评估。两眼视野应分别测试，因为视野缺损类型也能提供重要定位信息。迅速筛检视野，可请病人注视检查者的鼻部，鉴定分别在视野 4 象限摆动的手指数目。通过实践，在病人合作下，对照法视野测试可以达到相当准确的程度，甚至盲点（scotomas）亦能由此获悉。眼底镜检查（ophthalmoscopic examination）能直接窥查视网膜和视乳头。角膜、晶状体及玻璃体混浊如已达到引起视觉症状的程度，几乎都能由眼底镜检出。

常见失明原因

眼（第 465 章）

由于眼和视网膜损害所致单眼失明病因，常能由眼底镜或眼压测定而检出。由于房水（aqueous humor）吸收障碍所致**青光眼**（glaucoma）时，眼压增高常使周边视觉逐渐丧失，灯周生"晕"，有时患眼疼痛、发红。诊断可根据眼压计测得的眼压增高；另由触诊时眼球质地异常坚硬，视杯深而发白，血管变细等，亦可疑及此症。**视网膜撕裂和脱离**（retinal tears and detachments）可使一侧视象变形，如发现带直线条的物件突然变弯或形成角度（视物变形，metamorphopsia）。**玻璃体出血和视网膜感染或炎症性损害**时引起的盲点，很像中枢性视觉通路中的原发损害。

年龄较轻者由于视网膜病所致双眼失明，常为**遗传变性类疾病**（heredodegenerative conditions）所致。老人则常为血管病、糖尿病和年龄相关性黄斑变性等引起的。**色素性视网膜变性**（pigmentary retinal degenerations）时的失明，大多从周边开始，缓渐向中央推进。**黄斑变性**（macular degeneration）的情况与此相反，早期即可累及中心视觉。视网膜变性大多都有典型眼底改变可资识别。

视神经

视神经病所致急性或亚急性单眼失明，最常见原因是失髓鞘病、血管阻塞和肿瘤。视神经乳头失髓鞘病（**视神经炎或乳头炎**）时，视盘水肿，中心视力丧失只限于患眼，但对侧有时亦有主观未发现的盲点。视神经髓鞘脱失，其后有网膜静脉出现（**球后视神经炎**，retrobulbar neuritis），视盘表现最初正常，但有一中心性或中心旁盲点。慢性失髓鞘性病变时，视盘苍白、萎缩。最初以视神经炎出现的病人，50% 以上发

表 466-1

单眼暂时失明的常见病因

分类(典型病程)	病因	鉴别要点
血栓栓塞(1~5分钟)	动脉硬化	其他动脉硬化性血管病,交叉偏瘫,血管造影(颈动脉硬化症)
	心源性	瓣膜性心脏病,附壁血栓,心房颤动,近期心肌梗死
	血液病	镰状细胞性贫血、巨球蛋白血症、多发性骨髓瘤、红细胞增多症等有关血液检验阳性
血管痉挛(5~30分钟)	偏头痛	同侧头痛,其他典型先兆,家族史
血管受压(数秒钟)	颅内压增高	诱发因素:体位改变,Valsalva 动作,压力波动等
	肿瘤	伴有缓慢进行性单眼视觉丧失
血管炎(1~5分钟)	颞动脉炎	伴有头痛、风湿性多肌痛、颞动脉可触及、血沉加速

展为多发性硬化的典型症候。眼内动脉闭塞能引起中心性视觉缺失或高海拔性视野缺陷(**缺血性视神经病**)。一眼暂时失明的常见病因及其鉴别要点见表466-1。侵害视神经的**肿瘤**以及眼眶至视交叉间任何部位的占位性损害的压迫,都可使中心视力逐渐减低,或使周边视野发生扇形缺陷。这样的慢性损害会使受累的视神经发生明显萎缩。

两侧视神经病所致急性双眼失明,最常见的原因是失髓鞘病,或为中毒性或营养性因素。年轻病人和无明显中毒接触史者,髓鞘脱失性损害尤为突出。突发或亚急性发生的视力模糊,可在数小时或数日中,迅速发展为失明。患者可诉眼痛,眼球活动时尤甚。

乳头水肿(papilledma)是颅内压增高所致视盘水肿。但除非是在以下两种情况下,视力仍为正常;这两种情况是:(1)急性发作性黑矇(amaurosis),历时数秒,为急性颅内压增高(高幅波)所致;(2)长期重度视乳头水肿时的周边视觉进行性丧失,是视乳头受压所致。视乳头水肿与视神经炎的主要鉴别要点见表466-2。视神经病所致亚急性和慢性双眼失明,可能由于**中毒和营养**性病因,或为**遗传性视神经萎缩**。后者有时伴有脊髓小脑变性,但亦可选择性累及视神经。无论哪种病因,失明皆为无痛性,主要累及中心视力,眼底镜检查可见视神经萎缩。

视交叉与视束

有视交叉及视束损害的患者,虽有视力障碍,但在视野缺损累及一侧或两侧中心视力前,常浑然不觉。此处最常见的损害是内或外肿瘤和视交叉旁动脉瘤。视交叉或视束内生长的神经胶质瘤(glioma)成人罕见。可使视交叉或视束受压的外部损害有**无性细胞瘤**(dysgerminomas)、**颅咽管瘤**(craniopharyngiomas)、**垂体腺瘤**、**脑膜瘤**、颈或基底动脉的大**动脉瘤**等。诊断须凭典型视野改变(视交叉为两颞侧偏盲,视束损害为非对称性同侧偏盲),并由CT或MRI发现损害。垂体腺急性出血所致垂体卒中(pituitary apoplexy)可致突发失明,对此多数病例皆须在皮质激素支持下,立即进行神经外科干预。

视辐射和枕叶皮质

侵害膝后视觉通路的病变最常见的是**血管损害**、**外伤**、**肿瘤**等,偶为累及大脑的**炎症**及**变性**类损害。可由视野缺陷形式,推测所在部位。中老年人同侧视野缺陷的最常见病因是枕叶血管性病变。**Anton 综合征**是指患者虽有皮质性失明,但却否认视觉缺陷的存在。患者不但否认失明,而且还根据记忆,侈谈他所"见到"的外界情况。Anton 综合征是由于两侧顶枕叶损害,或为代谢性脑病。只限于枕叶的**肿瘤**亦偶见,因此枕叶肿瘤时的神经缺失征偶尔可只限于视觉方面。

表 466-2

视神经炎与视乳头水肿的鉴别

	视神经炎	视乳头水肿
中心-离心性视觉丧失	有	无
分布	常为单侧	常为双侧
眼球活动时疼痛	有	无
直接光反射	减低±	存在
头部CT或MRI	白质斑块	肿瘤,静脉闭塞等
视觉诱发反应	失常	正常
腰穿测压	正常	增高

CT=计算机体层摄影;MRI=磁共振成像。

瞳孔调节

调节瞳孔大小和反应性能的神经机制虽很复杂，但临床可通过简便方法进行检查。瞳孔直径是由瞳孔括约肌和开大肌决定的，但后者作用甚小。括约肌受损或断裂时，不会向一个象限回缩，而是仍能继续发挥作用，除非是在节段异常的情况下。因此即使虹膜已有明显损害，仍能进行瞳孔检查。

视觉通路解剖和损害定位

瞳孔大小是由虹膜肌交感与副交感神经配置的张力平衡控制的。交感性刺激使瞳孔扩大，副交感性刺激使之收缩。正常休息状态下，瞳孔大小主要是由进入眼内的光线决定的（图 466-2）。光激活视杆细胞和视锥细胞，以黄斑区最为敏感。视神经纤维循交叉和非交叉通路到达视束膝前部，在此光感纤维转向

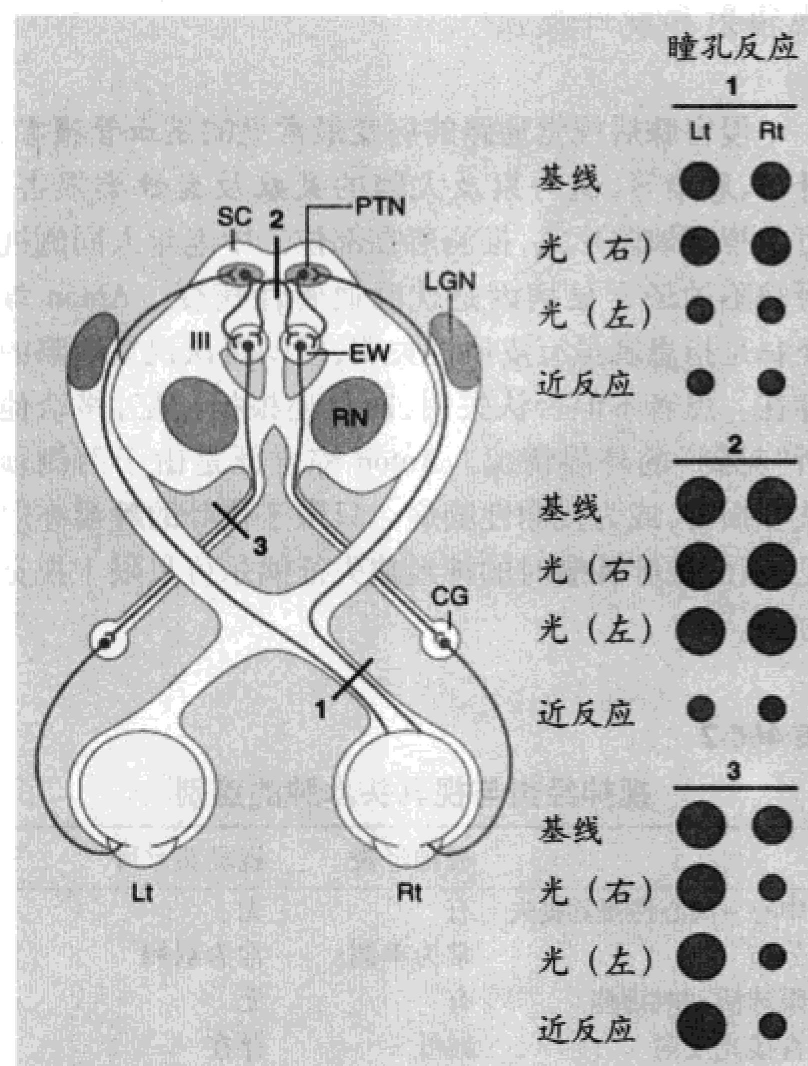


图 466-2 损害位于（1）视神经，（2）顶盖前区，（3）动眼神经时的瞳孔反应。基线为注视远处目标时，近反应为目标在鼻前时。CG = 睫状神经节；EW = Edinger-Westphal 核；LGN = 外侧膝状核；PTN = 前顶盖核；RN = 红核；SC = 上丘。

位于中脑间脑接合处的前顶盖核（pretectal nucleus）。中间神经元由此核向两侧中脑第Ⅲ脑神经核复合体上的 Edinger-Westphal 核投射。成对的副交感传出纤维即由此处随第Ⅲ脑神经离开中脑，经脚间窝越过岩床韧带和幕缘，行经海绵窦，再经眶上裂入眶。在眼眶中，副交感传出纤维在睫状神经节中更换突触，睫状神经即由此入眼，到达瞳孔肌。

瞳孔的交感性控制主要来自腹侧下丘脑（一级神经元），纤维由此同侧下行经脑干被盖至颈髓，在上三胸节中间外侧柱中的节前神经元形成突触。节前神经纤维（二级神经元）随同 C8、T1、T2 腹根在颈髓中上行，在靠近颅底的颈上神经节中形成突触。节后（三级神经元）瞳孔纤维随颈内动脉入颅，再随三叉神经眼支到达眼的扩瞳肌。

瞳孔检查

瞳孔对光反应宜在光线低暗的室内进行，此时瞳孔会自然开大。首先以弱光自下投照面部，使两侧瞳孔同时受到间接映照，检查瞳孔大小和对称性。检查光反应时，请患者注视远处目标（以尽量减少会聚的缩瞳作用），以强光源检查一眼，再查另眼。如瞳孔对直接光照反应微弱，再在映照对侧眼时注意观察（交感反应）。瞳孔对光反应不佳的病人，应再测试近反射的反应性能，先让病人注视远处目标，再迅速注视鼻前近物。光 - 近脱节（light-near dissociation）是指瞳孔对光无反应，但对近物仍能调适缩小。

瞳孔异常的常见病因

所谓良性瞳孔扩大或**生理性瞳孔不等大**（physiologic anisocoria），是指光反射正常的情况下，两侧瞳孔长期不等大，无论瞳孔收缩还是扩大时，皆不相等。顶盖前区受压或损害，两侧光反射传入中断，使瞳孔开大，对光反应固定（如图 466-2 中损害 2）。但瞳孔对近物的收缩反应，要到晚期才会消失。此处最常见的损害是松果体瘤（如无性细胞瘤）和**局限性梗死**。Adie **紧张性瞳孔**（tonic pupil；彩页 10 图 466-3）时瞳孔中度或开大（3 ~ 6 mm），对光收缩反应甚微或无（彩页 10 图 466-3）。瞳孔异常可伴有肢体深腱反射减弱或消失。调节极慢，但以 0.125% 毛果芸香碱点眼，仍能收缩（图 466-4）。这种情况一般见于一眼（偶为双侧性），25 ~ 45 岁妇女较多，无重要临床意义。病因不详。原因不明性一侧或双侧瞳孔扩大作

表 466-3

不同部位损害引起的 HORNER 综合征

损害部位	受累神经元	损害类型	相关症状和体征
脑干外侧	一级神经元	梗死,胶质瘤	眩晕,眼球震颤,失衡,麻木,软弱
肺尖	二级神经元	肺癌,外伤	常无
颈	三级神经元	颈动脉夹层形成或炎症	疼痛,单眼失明,轻偏瘫

为一种孤立现象,可能为**意外或故意滴入扩瞳剂**所致。东莨菪碱贴剂(transdermal scopolamine)也是常见原因。如病史不详,应用1%毛果芸香碱后瞳孔不立即收缩,亦可诊断。第Ⅲ脑神经在中脑腹侧或其行程近端中断,可使瞳孔直径扩大到6~7 mm。第Ⅲ脑神经在此处受压的重要病因有**动脉瘤**、**肿瘤**、颅内压增高所致**脑疝**。几乎所有瞳孔受累病人都伴有第Ⅲ脑神经受累的其他病征(见下文)。

交感神经入眼通路上任何部位的损害,都能使眼发生交感性麻痹,而有睑下垂,无汗,瞳孔缩小等征(Horner 综合征;彩页 10 图 466-5)出现(表 466-3)。有时可由脑干或颈动脉相关病征作出诊断。**Argyll-Robertson 瞳孔**的特征是瞳孔小(1~2 mm)、不等大、不规整和对光反应固定,调节时亦收缩甚微。主要病因是三期神经梅毒(tertiary neurosyphilis)。

眼动调控

眼球运动失常,病因可来自几个不同层面。非共轭性眼球运动(disconjugate eye movements)是由于单个眼肌、肌肉神经接头、动眼神经及其在脑干中的3对神经核以及控制眼球横向运动的核间内纵束(MLF)等处损害引起的。核上损害一般是引起共轭性注视失常(注视麻痹,gaze palsies)。

眼动通路内损害的解剖定位

核和核间通路

外展神经(abducens nerve)(第Ⅵ脑神经)供应外直肌。外展神经行程中任何部位的选择性受累,都可使患眼发生孤立性外展无力。脑干中外展神经核破坏,可致共轭性注视麻痹(同侧),因为核中除动眼神经元外,还含有供对侧内直肌核的中间神经元。滑车神经(trochlear nerve)(第Ⅳ脑神经)供应对侧上斜肌,对眼为内旋和压低作用。上斜肌软弱的病人当头向软弱侧偏斜时,复视加剧,故常将头向对侧偏斜。休息时患眼向上轻度偏移,而当患眼向内时,向下活动即有障碍。患者常诉阅读及下楼时复视。第Ⅲ(动眼)

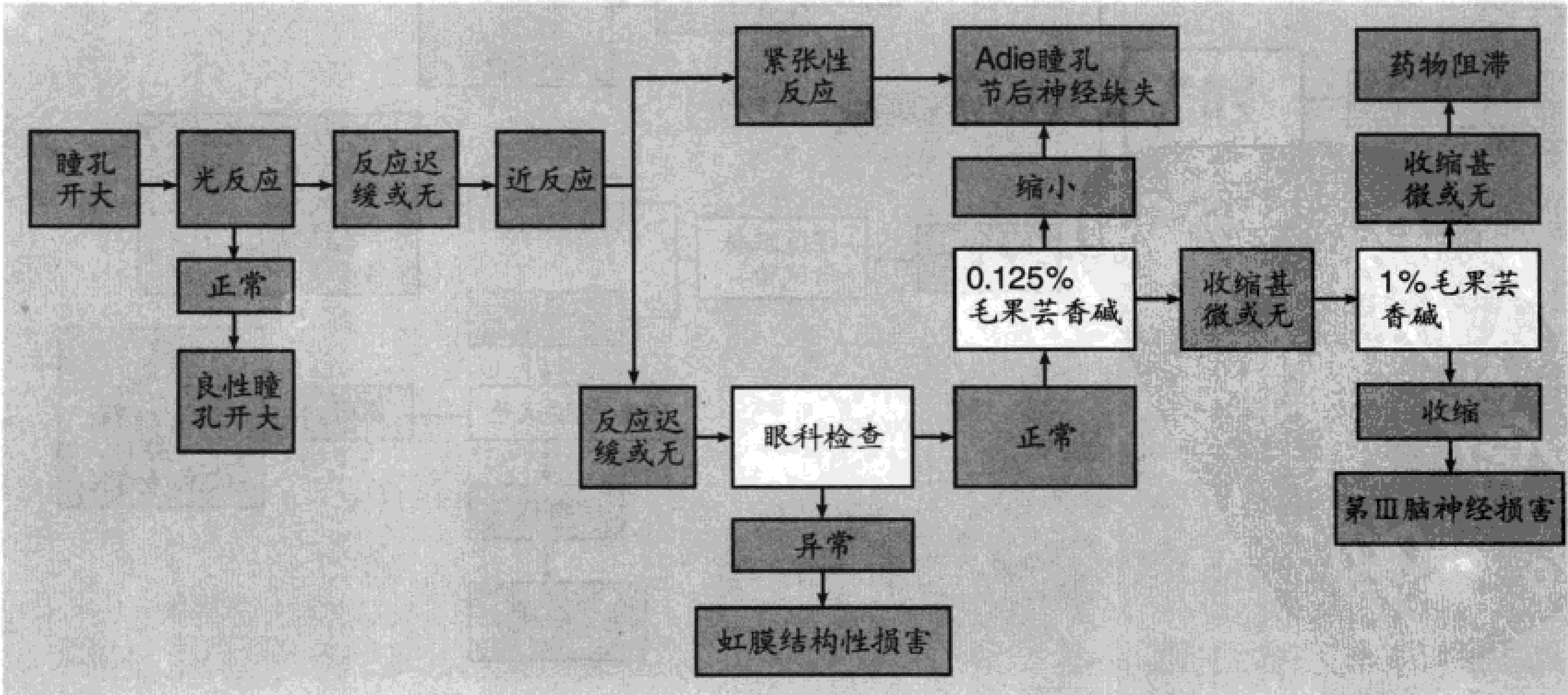


图 466-4 应用毛果芸香碱协助鉴别瞳孔扩大的不同病因。

脑神经供应其余眼肌。脑干中第Ⅲ脑神经核受累，至少引起一定程度的两侧眼动无力，此核的上直肌分支供应对侧上直肌（所有其他分支皆供应同侧眼肌）。外周性第Ⅲ脑神经麻痹的损害，可见于从中脑腹侧至其经眶上裂进入眼眶行程中的任何部位。完全性第Ⅲ脑神经麻痹时，瞳孔开大，严重睑下垂，眼向外偏斜，并因外直肌收缩失去抗衡而固定于该位。当患者试图下视时，将因滑车神经持续作用而使眼内旋。

内纵束（MLF）连接脑桥外展神经核和的脑的对侧动眼神经核复合体，头端止于中脑嘴侧的间质核，尾端则可追踪到脊髓胸颈区（项眼协调控制）。累及MLF的损害，主要是引起核间性眼肌麻痹（INO），在第一注视位时是共轭的，而在外侧注视时则否。充分发展为IMO，背离损害侧的外侧注视时，对侧眼外展，出现眼震，而同侧眼球内收则因无上行性冲动到达第Ⅲ脑神经核的内直肌分支，故不能向鼻侧移动。但为会聚（convergence）而进行的内收活动一般仍相对保持。

核上性通路

额叶中由额叶视区（fromtal eye fields）下行通路调节随意性快速眼动（**扫视**，saccades）。额叶神经的信号激起旁正中脑桥网状系统中对侧水平注视中枢突发放电。这种高频神经元放电（脉冲）直接传递到附近的第Ⅵ脑神经核，并经MLF至对侧第Ⅲ脑神经核。随意性垂直注视时，两侧额叶视区向顶盖前区中的垂直注视中枢（MLF的间质核）发出信号。额叶或顶叶视区急性损害（如出血或梗死）时，暂时失去对侧眼的制导能力。但一侧损害不影响垂直眼动。额叶视区或其下行通路的两侧损伤时，反射性眼动虽仍存在，但可能不能从事随意性眼动（水平向或垂直向眼动），即所谓**动眼性运用不能**（oculomotor apraxia）。脑桥中水平注视中枢损害造成同侧共轭注视麻痹，眼向对侧强直性偏斜。顶盖前区损害选择性影响垂直性注视，垂直性上注视中枢稍居垂直性下注视中枢的嘴侧和背侧。

大脑两侧半球的颞枕区和额区下行通路，管辖徐缓视觉跟踪（slow visual tracking）即**平稳跟随眼动**（smooth pursuit movement）。这些下行跟随途径的确切部位现仍未识其详，但在同侧脑桥和小脑绒球有强烈投射。颞枕和额区、脑桥、小脑损害影响平稳跟随眼动和视动性慢相眼动（目标在同侧向损害移动时）。**会聚中枢**位于中脑嘴背侧，靠近垂直注视中枢。此区损害主要是影响会聚和随意性垂直注视。皮质控制眼聚散（vergence）的通路现仍未详。其他核上性眼动控制系统、前庭眼反射及其检查等的讨论另见第470章。

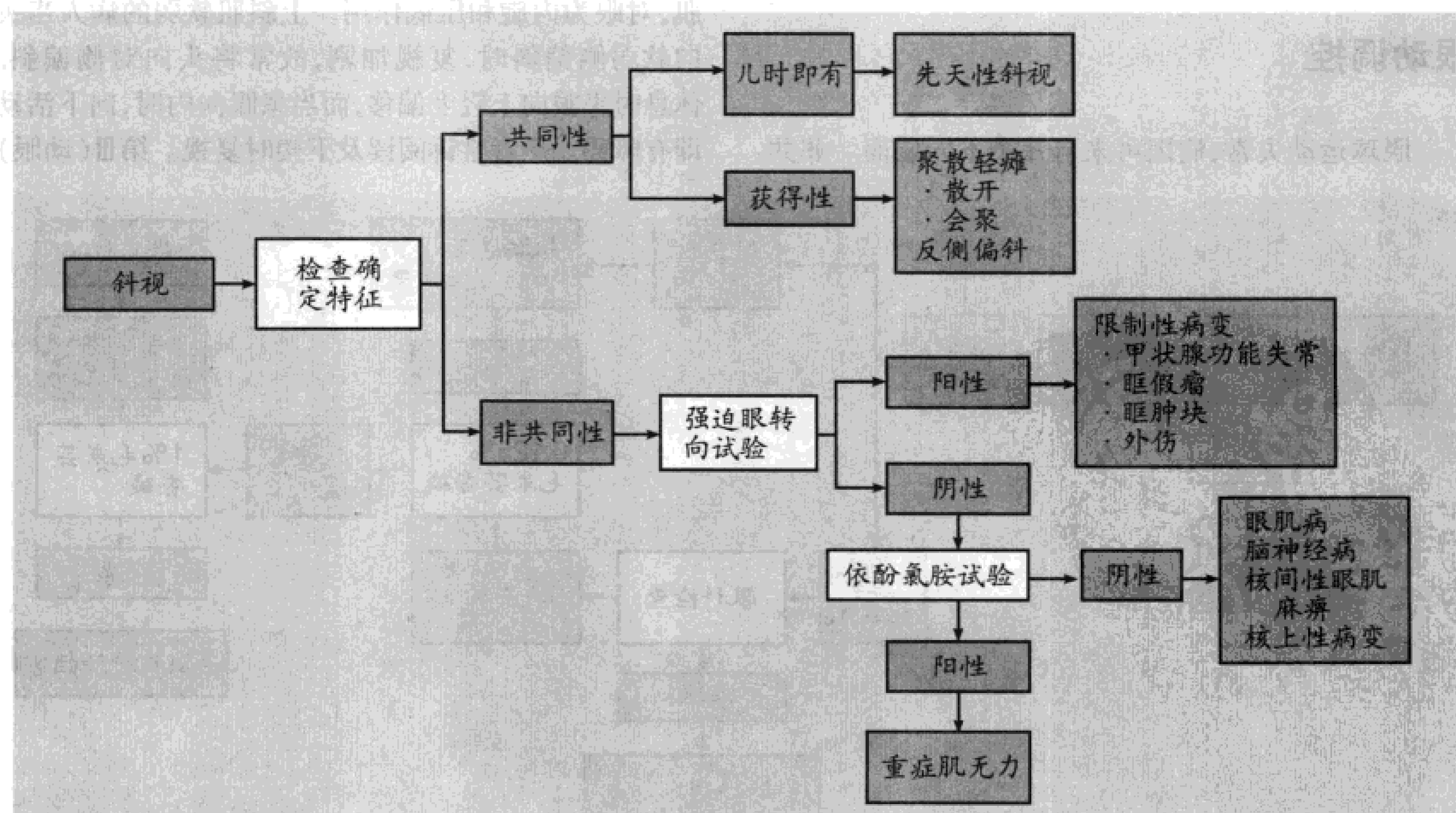


图466-6 鉴别斜视常见病因的辅助试验。

眼动的检查

检查注视能力，要请病人向中、右、左、上、下各方注视。每个方位的注视都应保持稳定而不摆动，检查者注意有无异常运动和非共轭性活动。每一核上性眼动控制系统都要分别检查。检查**扫视**时须请病人交替注视两个靶物，如检查者的手指和鼻，注意眼动速度和准确性。检查**平稳跟随眼动**时，患者视线缓慢地追随靶物前后、上下移动，注意能否完成平稳的跟踪眼动。如靶物移动速度慢，正常人应能追随而无需诉诸扫视。检查**会聚**时，请病人注视靶物由远及近移动。但会聚程度与病人合作情况有一定关系。当患者试图会聚时，瞳孔也会随之而同时缩小。

眼动控制失常的常见病因

斜视(眼失调)

儿童时期即有的共同性斜视(comitant strabismus)(向所有方位注视时皆为斜视)一般都是良性先天性病变。潜伏的先天性斜视可以在成年期随同某一系统性疾病的显示而出现。有一种获得性斜视(眼轴垂直异位)提示位觉砂-眼通路内损害(一般在脑干)。非共同性斜视可能由于眼眶限制性病变，或为眼肌或动眼神经功能失常所致。利用强迫眼转向试验(forced duction testing)，可以证实机制性限制的存在(图466-6)。(患眼局麻后，以钝齿钳夹起肌附着处，如眼未能向牵拉方向充分偏斜，即为受限。)**眼眶限制性疾病**(orbital restrictive disease)的常见病因是甲状腺机功失常性眼病、眶假瘤、外伤和眼眶占位性损害。可因疲劳而加重的可变斜视，提示重症肌无力(myasthenia gravis)(第464章)，通常可由依酚氯铵试验(Tensilon test)确诊(图466-6)。如限制性病变和重症肌无力皆可排除，则非共同性斜视大多都是动眼神经核及其相关束或脑神经本身的病变所致。成人**孤立性第Ⅲ脑神经麻痹**的常见病因有动脉瘤、小血管闭塞病(包括糖尿病)、外伤和肿瘤等。血管病所致第Ⅲ脑神经损害，瞳孔一般(不是一概)不致受累。**孤立性滑车神经麻痹**最常见病因是血管病和外伤。外展神经由于在脑干外行程甚长，因此特别容易遭受孤立性损伤。引起颅内压增高的病变，无论病变位于何处，都可使外展神经功能失常，引起"假定位征"。**孤立性第Ⅵ脑神经麻痹**的其他常见病因还有血管病、外伤和肿瘤等。脑神经麻痹(第Ⅲ，Ⅳ，Ⅵ脑神经)病人中，约1/4是未能作出诊断的。

核间性眼肌麻痹

核间性眼肌麻痹(internuclear ophthalmoplegia; INO)(图466-7)可能是单侧也可能是双侧的，麻痹有部分也有完全性的，决定于病损所在部位和对MLF的损伤程度。未伴有其他眼肌麻痹及脑干症候的一侧INO，最常见病因是**髓鞘脱失**和**小血管病**。脑干损害较大，伤及一个以上动眼神经核及MLF，常引起非共轭性眼动及核性动眼神经麻痹。重症肌无力时，由于内直肌受累程度重于外直肌，眼肌麻痹症候可能类似INO。两侧INO的最常见病因是髓鞘脱失。

共轭注视障碍

前已指出，额叶皮质梗死可致暂时性对侧注视麻痹。旁正中脑桥网状系统(paramedian pontine reticular formation)的肿瘤和梗死，可致同侧水平注视麻痹。在所谓闭锁综合征(locked-in syndrome)(椎动脉血栓形成所致)时，随意性水平眼动消失，患者残留的运动功能只有垂直眼动和眼睑运动。顶盖前区损害一般只累及垂直眼动，但由额叶视区至脑桥水平注视中枢的下行通路亦可受累。**中脑背侧综合征**即Parinaud综合征时，患者不能从事共轭性向上注视。当他们想作向上扫视时，就会发生会聚退缩性眼球震颤(convergence retraction nystagmus)。前已提及，会



图466-7 多发性硬化时脑干受累，可以核间性眼肌麻痹出现。患者向外侧凝视时，左眼外展不全。会聚时眼动正常。损害在左侧内纵束，脑桥核和对侧第Ⅲ脑神经核间。(由Forbes CD, Jackson WF. Color Atlas and Text of Medicine. 3rd ed. London: Mosby, 2003，惠允引用。)

表 466-4

外周与中枢型自发性和位置性眼球震颤的鉴别要点

眼震类型	外周型(终器和神经)	中枢型(脑干和小脑)
自发性	单向快相,偏离损害,联合性水平扭转性,注视时抑制	双向或单向;常为单纯垂直、水平或扭转性;注视不能抑制
静态位置性	方向固定或方向改变;注视时抑制	方向固定或方向改变;注视时不被抑制
阵发性位置性	垂直-扭转性,偶为水平-扭转性,眩晕突出,易致疲劳,潜伏性	常为单纯垂直性,眩晕不很突出,无潜伏性,无致疲性

聚障碍和瞳孔反射的光-近脱节,也是此综合征的表现。中脑背侧综合征的最常见病因是松果体肿瘤(无性细胞瘤)、脑积水和局限性梗死等。

眼球震颤

自发性眼球震颤(spontaneous nystagmus)有先天也有获得性的。**先天性眼震**一般为高频性,波形不一(常为摆动性)和高度注视依托性。各方位注视时一般都保持水平性。根据终生性病史和症状缺如,即可确诊。外周性前庭损害(即迷路或前庭神经)所致自发性眼震,一般兼有水平性和扭转性成分(表 466-4)。眼震可在急性损害数日内消失。获得性自发性持续眼震,提示脑干及小脑病损。小脑眼震常为单纯垂直、水平或扭转性。自发性**下跳性眼震**(down beat nystagmus)常见于小脑及颈髓交接处损害(如 Arnold-Chiari 畸形)时。

注视诱发性眼震(gaze-evoked nystagmus)都发生在注视方向,常以注视出现,亦可不是如此。以服药所致者最为常见,如苯巴比妥、苯妥英钠、乙醇、地西泮(安定)等。还可见于其他不同情况,如重症肌无力、多发性硬化、小脑萎缩等。非对称性、水平性、注视诱发性眼震,提示脑干或小脑(特别是小脑桥脑角处)结构性损害,损害常在眼震幅度较大的一侧。**反弹性眼震**(rebound nystagmus)是注视诱发性眼震的一种,可在保持偏注视位时消失或反向。当眼球回到第一注视位时,即在回扫视方向发生眼震。反弹性眼震见于小脑萎缩和小脑局灶性结构性损害时,据认为这是唯一反映小脑受累的特异性眼震。**非共轭性注视诱发性眼震**最常见的病因是 MLF 损害(见上文),亦可见于其他累及动眼神经核的脑干损害。位置性眼震的讨论另见第 470 章。

其他眼球振荡

眼球浮动(ocular bobbing)为一快速向下的共轭眼动再缓慢返回第一位,见于脑桥严重移位或破坏时,其次是代谢性 CNS 抑制。**眼肌阵挛**(ocular myoclonus)为持续的节律性摆动,频率为每秒 1~3 次,以垂直位摆动居多,常伴有腭肌阵挛,发生机制相似。**眼扑动**(ocular flutter)和**方波急跳**(square wave jerk)为由第一注视位发生的间歇性短促水平性摆动,最常见于小脑病,亦可见于较广泛的中枢神经系统病变时。**视性眼阵挛**(斜视眼阵挛)(opsoclonus)是眼球的快速而紊乱的共轭性、反复性扫视活动(舞蹈眼),见于小脑功能失常时,但最紊乱的一种是与脑干性脑炎有关,或为系统性肿瘤的边远效应,特别是儿童的成神经细胞瘤(neuroblastoma)。**眼辨距不良**(ocular dysmetria)是指扫视性眼动的投射不足或过度,常继以多次再注视的尝试,反映小脑功能失常。

推荐阅读

Liu GT, Galetta SL. The neuro-ophthalmologic examination(including coma). Ophthalmol Clin North Am, 2001, 14:23-39.
神经眼科学检查(包括昏迷时)的实用综述。

Ticho BH. Strabismus. Pediatr Clin North Am, 2003, 50:173-188.
斜视综述。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,王炯俊,黄丽丽 校)

第467章

口腔和涎腺疾病

Troy E. Daniels

口腔黏膜、牙龈、牙、颌和大小涎腺的原发性损害或病变在200种以上,此外,还有由于系统性疾病及药物所致口腔黏膜和涎腺的继发性病变。本章将要讨论的是其中最常见或最重要的一些,因为它们可能在查体时见到,又常是系统性病变的一部分。同时也为鉴别诊断、指导系统诊断、治疗及转诊提供一些基础资料。更全面的论述,请参见章末所附书目。

口腔黏膜病

急性溃疡

疼痛性短期溃疡,一般是机械性外伤、免疫学机制和细菌或病毒感染所致(表467-1)。口腔溃疡形成后,很快即有白至灰色假膜覆盖,相当于干燥表皮上的痂皮。有假膜覆盖的溃疡,在疼痛、表面平伏和周边发红等临床表现上都与下文将要陈述的白色角化过度性损害不同。外伤性溃疡的特征是位于舌或在颊、唇内面,紧依牙的嚼面,边缘不整。

口疮性溃疡

口疮性溃疡(aphthous ulcers)是特发性复发性溃疡,群体中约20%有过此症,可见于除硬腭、牙龈和唇红以外的口腔黏膜任何部位,为境界清晰的圆形损害,单个或多发不一。临床类型有三:(1)直径<1 cm的扁平小损害,持续5~10日;(2)直径>1 cm、边缘隆起的大损害,持续数周至数月;(3)常以极小溃疡出现的疱疹样损害,虽与疱疹相似,但无前驱性疱疹,也不在角化黏膜上发生。以上各型虽有病毒性发病机制的设想,但皆未证实。临床所见损害,与Behcet综合征(第291章)相同。口疮性溃疡偶与大细胞性贫血(marocytic anemia)及谷胶致敏性肠病(gluten-sensitive enteropathy)有关,而人类免疫缺陷病毒(HIV)感染时发生更多病情也更重(表467-2)。

小型及疱疹样口疮性溃疡未必需要治疗。局部应用皮质激素(如氟轻松醋酸酯〈fluocinonide〉凝胶或软膏)虽能使病情减轻,病程缩短,但只有在前驱症状或早期病征初见时用药,才能收效。大型口疮一般皆须局部或系统应用皮质激素,有时尚须住院以排除癌症。

病毒性溃疡

有几种病毒(最常见的是单纯性疱疹病原的1型疱疹病毒)能引起口腔黏膜疱疹,但只持续数小时或数日,以后即成浅表溃疡。单纯疱疹病毒初发感染,一般都在儿童时期,无数疱疹可见于口腔黏膜任何部位(原发性疱疹性龈口炎,primary herpetic gingivostomatitis),伴有不适、头痛、发热和颈淋巴结病等症候,过去接触过该病毒的病人,可能发生复发性损害,以口唇小疱疹簇最为常见(唇疱疹,herpes labialis),只有少数患者是以口内复发性疱疹出现,为牙龈或硬腭角化黏膜上的疱疹簇。复发常在同一部位,但随着年龄的增长发生渐少。

类似的黏膜疱疹,亦可与水痘患儿的水痘-带状疱疹病毒初发感染偕发(第369章);如带状疱疹(第475章)累及三叉神经分支,亦可发生单侧损害。少数情况下,口腔黏膜溃疡是由不同类型的柯萨奇病毒(coxsackievirus)引起的(第373章);手足口病(hand-foot-and-mouth disease)时黏膜溃疡可见于口腔任何部位,疱疹性咽峡炎(herpangina)时在软腭或咽部。感

表 467-1

口腔黏膜溃疡

类型/疾病	临床表现
慢性,隐匿性发作	
多发性或双侧性	黏膜、皮肤的浅表溃疡
寻常天疱疮	以短程水疱开始
黏膜类天疱疮	以短程水疱开始
扁平苔藓	两侧对称性损害(伴有角化过度及红斑)
红斑狼疮	非对称性损害,可能伴有系统性狼疮(合并角化过度及红斑)
药物反应	损害不一,有相应用药史(如青霉胺,金剂)
大疱性表皮松解	以水疱开始;有终生病史
孤立性	
鳞状细胞癌	最常见于舌、口咽、唇、口腔底部
各种腺癌	最常见于腭、颊、口底
结核	常有疼痛
放线菌病	常有引流窦
深部真菌病(特别是组织胞浆菌病、球孢子菌病)	伴有系统性感染
中线肉芽肿	伴有坏死,可使腭穿孔
急性起病,常为自限性	
簇集性	常为浅表小溃疡,有水疱史
原发性单纯疱疹	口腔黏膜任何部位,伴有发热、不适
复发性单纯疱疹	只见于牙龈、硬腭或唇(角化黏膜)
水痘-带状疱疹	按神经分布的单侧损害
疱疹性咽峡炎	常见于口咽
麻疹(风疹)	皮疹出现前先有发热、违和
孤立性或多发性(不成簇)	不一,常无水疱史
外伤性溃疡	常为孤立性;有外伤史
复发性口疱	环形,常为多发性,只限非角化黏膜
Behcet 综合征	口腔损害与复发性口疮相似
多形性红斑	多发性损害,常累及下唇黏膜,可能复发或为慢性
药物反应	有相应用药史
坏死性涎腺化生	常见于腭
一期梅毒	孤立性,硬结性,无痛性,可见于任何部位
淋病	疼痛,周围发红,可见于任何部位

染麻疹病毒后,在皮疹出现前 1 ~2 日,颊黏膜上有小溃疡(Koplik 斑)形成(第 365 章)。

多形性红斑

这是一种可能复发的皮肤黏膜病,多达半数患者迅速发生疼痛性口腔黏膜溃疡。损害可能只限于口腔,而无皮肤受累。患者常为青年人,系统症状甚微或无,溃疡小,形态不整,为数寥寥,亦可累及黏膜大片区域,最常见部位是下唇黏膜。根据口腔疱疹和系统症状的缺如或有典型皮肤损害(第 475 章)存在,可与原发性疱疹鉴别。Stevens-Johnson 综合征是此病的一大变异型,患者除口腔损害外,还可伴有眼、生殖器及其他损害。

性病感染

一期梅毒(primary syphylis)可以孤立性、无痛性、硬结性溃疡,出现于口腔黏膜,但 4 ~6 周即可自行消失(第 349 章)。少数情况下,淋球菌亦可引起口腔溃疡,一般是在咽部,易与其他病因性口腔溃疡混淆。

口腔鳞状细胞癌

所有癌症中,约 4% 发生在口腔,通常为黏膜上皮的鳞状细胞癌(鳞癌)(squamous cell carcinoma;第 197 章)。患者年龄常在 50 岁以上,男子发生率约为女子 2 倍,80% 以上病例有长期抽烟史(表 467-1)。

口腔癌常以慢性硬结性火山口状溃疡出现,但鳞癌的早期损害亦可为白或红色斑块(表 467-3;彩页 10 图 467-1)。约 15% 口腔癌是在原有白斑(黏膜白斑)

表 467-2

与人类免疫缺陷病毒(HIV)感染有关的口腔损害

Kaposi 肉瘤
念珠菌病
假膜性损害
增生性损害
红斑性损害
其他机会性真菌感染(如组织胞浆菌病、球孢子菌病)
上皮损害
口疮性溃疡(发生增多,病程延长,损害更大)
病毒相关性上皮增生
毛状白斑
口腔疣
局灶性上皮增生(Heck 病)
尖锐湿疣
带状疱疹
牙龈炎及炎症性牙周病加剧型
涎腺功能减低
腮腺增大(良性淋巴上皮损害)
非 Hodgkin 型淋巴瘤

表 467-3

口腔黏膜的白色和红色损害

白色损害(斑块性)
鳞状细胞癌(早期)
摩擦性角化病
黏膜白斑(特发性)
无烟烟草相关性损害
烟碱口炎(腭)
扁平苔藓(网状和斑块型)
假膜性念珠菌病(鹅口疮)
增生性念珠菌病(念珠菌性黏膜白斑)
毛状白斑(HIV 相关性;常在舌外侧)
地图舌
二期梅毒黏膜斑或扁平湿疣
假膜性溃疡(表 467-1)
红色损害(斑性,斑丘疹性)
鳞状细胞癌(早期)
黏膜红斑(上皮增生不良)
红斑性(萎缩性)念珠菌病
正中菱形舌炎
黏膜皮肤病(表 467-1)
口角炎
毛细血管扩张和紫癜
Kaposi 肉瘤(蓝至紫色)

内发生的。总的 5 年存活率约 50%,但及早治疗局限性小损害,可使存活率增至 90%。

其他慢性溃疡

有几种黏膜皮肤病能引起慢性多灶性口腔黏膜损害,表现为境界不清的红斑和溃疡区。它们属于最难诊断的口腔损害,将在红色损害中讨论(表 467-3)。有几种微生物感染能引起口腔慢性硬结性黏膜溃疡,并有中度症状(表 467-1)。

白色损害

白色斑块常见于口腔,但像溃疡一样,病因和结局也是多种多样的(表 467-3)。所谓"黏膜白斑"(leucoplakia)是指不能擦去、而其存在又不能提示另一种疾病的白色斑块。黏膜白斑可见于口腔任何部位,活检时一般显示为良性角化过度(彩页 10 图 467-2)。长期随访表明:这样的损害约 2% ~6% 将恶变而为鳞癌。表面发皱或伴有红斑区的黏膜白斑,常见于吸无烟烟草(smokelesstobacco)者的下唇或颊前庭。

摩擦性角化病(frictional keratosis)常见于下磨牙后(不规则的白色斑块)及颊黏膜上(近牙殆处的白线)。但与黏膜白斑不同,这类损害很少恶变。

扁平苔藓

口腔的扁平苔藓(lichen planus)损害约见于 1% 的人,一般是以两侧多发性、对称性、网状白色斑块出现,邻近地区可能伴有红斑(萎缩或糜烂)或溃疡。黏膜萎缩、糜烂或溃疡的存在,常使患者对某些食物疼痛或敏感。频繁使用以等重奥拉基质配制的氟轻松醋酸酯或氯倍他索(clobetasol)软膏,持续数周至数月,多数损害都能得到充分控制,但复发亦常见。

口腔念珠菌病

口腔念珠菌病(oral candidiasis)临床有 3 种形式:假膜性(鹅口疮,thrush),红斑性(萎缩性),增生性(念珠菌性黏膜白斑)。假膜性念珠菌病一般病程较短,可见于口腔任何部位,为白色真菌斑,擦去后留下红色或出血性基质。增生性念珠菌病为白色损害,角化过度的上皮表层内有真菌菌丝,不能擦去,最常见于前颊黏膜,或在舌上。红斑性念珠菌病将在红色损害下讨论。各型口腔念珠菌病都是口腔菌丛中念珠菌大肆生长或表层感染所致,诱导病因不一,如全身应用抗生素对菌丛的抑制、慢性涎腺功能失常、糖尿病失控、贫血、免疫抑制(特别是 HIV 感染)等。

毛状白斑

毛状白斑(hairy leukoplakia)的白色斑块,最常见于免疫抑制者(常为 HIV 感染所致)的舌两侧表面。其表层可能有念珠菌及大量 Epstein-Barr 病毒。有效抗真菌疗法不能清除此损害。诊断此症后,还应作 HIV 抗体试验。

地图舌

地图舌(geographic tongue)亦称"良性游走性舌炎"(benign migratory glositis),群体中约 2% 舌背有这种良性特发性改变,特征为境界分明的丝状乳头萎

缩，周围丝状乳头正常或肥大，随着时间的推移，损害部位还可改变。一般无需治疗。

二期梅毒

二期梅毒（secondary syphilis）可以境界明晰的白斑，出现在唇/腭黏膜，是为“扁平湿疣”（condyloma latum）（又因外周分叶而称“裂开丘疹”〈split papule〉）。

红色损害

口腔中孤立性红斑或斑块（“黏膜红斑”，erythroplakia）虽不如白色损害常见，但也应引起注意，因可能出现微观增生失常或为原位癌（表514-3），还可能伴有黏膜白斑区。但发生在舌后背中线的红斑，分类为正中菱形舌炎（median rhomboid glossitis），为一特发性但都是良性损害，常伴有局部念珠菌属增生。

红斑性（萎缩性）口腔念珠菌病

这种慢性病的特征是舌背丝状乳头潮红、萎缩，或为腭、舌或颊黏膜境界不清的红斑，伴有口腔黏膜烧灼感和对某些食物过敏，涎腺功能亦常失常。佩戴可摘义齿（removable dentures）者黏膜红斑常限于戴义齿处。

局部应用制真菌素（nystatin）或克霉唑（clotrimazole），或全身应用酮康唑（ketoconazole），能清除这些损害，但须用药数周至数月。涎腺功能减低、有天然牙齿的病人，不能用含蔗糖及葡萄糖的抗真菌剂，以防致龋，以阴道用制真菌素栓剂口腔内缓慢融化，则甚为安全有效。系统性抗真菌药对涎腺功能减低病人未必有效。无论念珠菌病缘何而起，有效治疗皆能使口腔症状大为减轻。但与义齿有关的念珠菌病，治疗时须同时处理义齿。

治疗终点是：黏膜烧灼感消失，患者又能耐受酸、辛食品，舌背乳头也恢复正常；为此约需治疗2～12周。慢性涎腺功能减低及免疫抑制的病人中，复发常见，须予复治，或以不含蔗糖及葡萄糖的局部抗真菌药长期治疗，药物须与黏膜有足够接触时间（如阴道片）。

唇角炎

唇角红斑或结痂的唇角炎（angular cheilitis）一般都是念珠菌引起的（彩页10图467-3），因常伴有口内念珠菌病，因此在以制真菌素或克霉唑局部治疗唇角炎的同时，尚须辅以口内或全身应用抗真菌疗法（见上文）。

皮肤黏膜病

寻常天疱疮（pemphingus vulgaris）、黏膜类天疱疮、萎缩、糜烂性扁平苔藓和红斑狼疮等的皮肤黏膜病，都能引起类似的口腔损害。诊断须对活检取样进行常规组织学检查，还常以直接免疫荧光法检查免疫球蛋白和补体成分的典型沉积物。

寻常天疱疮的最初损害一般都是口腔黏膜疱疹，迅速破溃后，留下疼痛的糜烂面或溃疡。这些里皮肤损害的进一步发展。少数病人病损只限于口腔（第475章）。

黏膜（瘢痕性）类天疱疮损害常限于口腔黏膜和结膜，患者一般年逾五旬。损害始于疱疹，迅速破溃，留下慢性溃疡，但只有中度症状。像口腔损害的治疗一样，局部应用氟轻松醋酸酯或氯倍他索有时即足以收效，但有些病人仍须系统治疗（第474章）。

表467-4

口腔黏膜色素沉着

黑素生成增多（扁平损害）
口腔黑素斑
雀斑（唇红缘）
系统性疾病：Addison病，皮肤von Recklinghausen病，Albright综合征，Peutz-Jeghers综合征
产黑素细胞增生（扁平或隆起性损害）
色素性细胞痣（良性及癌前型）
非典型黑色素细胞增生，原位黑色素瘤，黑色素瘤放射性生长期
恶性黑色素瘤
非黑色素性色素沉着
汞合金文身
系统性分布的金属（铅、铋、汞等）局灶性沉积（常见于慢性炎症部位）
系统性用药（氯喹、米诺环素、酮康唑、环磷酰胺）

狼疮的口腔损害,见于系统性红斑狼疮(SLE)病人、现无SLE但以后发生此病的病人以及未发生SLE病人(第280章)。后面这类病例的黏膜狼疮损害,可能与慢性盘状狼疮(discoid lupus)的皮肤损害相同。口腔狼疮损害常为孤立性,或为双侧但不对称,以网状角化过度并有红斑的局部损害出现,常与萎缩性扁平苔藓相似。局部应用氟轻松醋酸酯或损害内应用曲安西龙(triamcinolone),可能收效。

与HIV感染有关的Kaposi肉瘤,常初见于口腔黏膜,特别是腭部。开始是蓝或紫色斑,故须与紫癜鉴别。以后放射状蔓延,并向纵深发展(第417章,第426章)。

色素沉着

口腔黏膜出现褐或灰黑色斑相对常见,可能由于局部黑色素生成增多,产黑色素细胞增生,或为局部或系统分布的色素性物质沉积所致(表467-4)。长期应用氯喹、米诺环素(minocycline)、酮康唑及环磷酰胺,可能发生黏膜色素沉着。恶性黑色素瘤可见于口腔黏膜的任何部位,但以上颌处黏膜和牙龈最为常见。诊断以上损害,一般须作活检,并对损害发生的有关基础病变,亦有相当了解。

口腔软组织病

除上述恶性肿瘤外,还有一些口腔良性软组织肿瘤,常以切除和活检方式治疗。

结缔组织增生

最常见的口腔软组织肿瘤是纤维结缔组织增生形成的带蒂质块,所覆黏膜外观仍正常(表467-5)。孤立性损害一般见于颊或唇的内侧,配制不良的义齿边缘亦可有类似损害,或簇状出现在配制不良义齿下方的硬腭("腭乳头瘤病"),此时常伴有红斑性念珠菌病。

牙龈广泛增大(牙龈增生)可能是长期应用苯妥英钠、环孢菌素和多种钙通道阻滞剂(如地尔硫草、维拉帕米、硝苯地平)所致(彩页11图467-4)。还可能伴有遗传性缺陷,或为白细胞浸润所致,见于某些类型白血病特别是急性单核细胞性白血病时。与药物有关的病例,似为易感者对常见局部刺激物的反应加剧所致。

表467-5

口腔软组织肿瘤

结缔组织增生(披覆黏膜仍显正常)
刺激性纤维瘤
与义齿相关的增生
腭乳头瘤病
广泛性牙龈增生
药物性(苯妥英钠、硝苯地平、环孢菌素)
遗传性
反应性增生(披覆黏膜发红)
化脓性肉芽肿、妊娠肿瘤
外周性巨细胞肉芽肿
炎症性牙龈增生
舌扁桃体增生
上皮质块(表面常不规则发白)
乳头瘤、口腔疣
鳞状细胞癌
疣状癌
局灶性上皮增生(Heck病)
尖锐湿疣(性病湿疣)
角化棘皮瘤(唇)
涎管阻塞(小涎腺)
黏液囊肿、舌下囊肿(常为波动性)
涎石
上皮下肿瘤
原发性结缔组织或涎腺肿瘤
转移性损害(特别是下颌)
淋巴瘤(特别是腭及下颌后)
牙龈局灶或弥漫性白血病性浸润(特别是急性单核细胞性白血病时)

反应性增生

表面溃烂或只有外观正常的黏膜部分覆盖的小肿块,一般是反应性损害,表现为化脓性肉芽肿(妊娠期间发生增多)、外周性巨细胞肉芽肿以及舌或其他扁桃体组织的淋巴样增生。肉芽肿最常见于牙龈。少数情况下,这类损害可能是转移性肿瘤。

上皮肿瘤

白色疣状上皮小肿块常见,可发生在口腔黏膜的任何部位。有时分类为上皮肿瘤,但大多都不致继续

增长。有些（不是所有）疣状损害中已分离到2、6、11、13等型号人乳头状瘤病毒，但不是所有疣状损害都如此，而它们在分类上一般都为乳头瘤。口腔黏膜上的大型疣状损害，应想到疣状癌（verrucous carcinoma）。

黏液潴留性损害（黏液囊肿）

黏液囊肿（mucocele）是慢性复发性小结节，通常见于颊、唇内侧、腭后和口腔底部等处。为很多小涎腺中某一腺体损伤，黏液外渗，引起肉芽肿性反应，或使排出管封闭而形成囊肿。两种损害皆须姑息性手术切除，单纯切开引流后常致复发。

涎腺病

原发性涎腺病

涎腺肿大（不论大小）的病人，往往都是诊断难题（表467-6）。大约有20种以上良性及恶性涎腺肿瘤，可以一侧性大涎腺肿大出现，质硬而无压痛，也可能是腭或唇（颊）黏膜下的硬结。少数情况下，一侧大腮腺肿大可能是反应性的，如良性淋巴上皮损害，或为涎石所致涎腺炎，或为细菌性涎腺炎治疗不足所致。这些损害除须认真观察外，还应继以必要影像检查和活检。

一侧大涎腺肿大、疼痛或压痛明显，有脓性渗出液或腺管无物挤出，提示细菌性涎腺炎。如有渗出液皆应培养，治疗应由头孢氨苄（cephalexin）或双氯西林（dicloxacillin）口服开始。

与系统性疾病有关的两侧涎腺肿大和分泌减少

两侧腮腺肿大，最为人熟知的原因是儿童腮腺炎病毒（mumps virus）感染。但自1967年有效疫苗问世以来，美国腮腺炎发生率已减少98%以上，现在每年只有数百至数千例。少数情况下，成人也能发生一种急性度较差的腮腺炎样病变，与巨细胞病毒、流感或柯萨奇病毒A感染有关。

约1/3 Sjögren综合征病人大涎腺逐渐增大，质硬，无压痛，或为两侧肿大，压痛亦仅轻度（第282章）。肿大可能发生很慢，并有起伏。涎液分泌逐渐减低，如功能减退甚重且持续甚久，可因口腔干燥而影响说话和吞咽（彩页11 图467-5），还可伴有发展迅

表467-6

涎腺肿大的病因

常为单侧性
良性或恶性涎腺肿瘤（组织病理学分型在20种以上）
细菌感染
慢性涎腺炎（单个腺体）
常为双侧性并伴有涎腺功能减退
病毒感染（腮腺炎病毒、巨细胞病毒、流感病毒、柯萨奇病毒A）
Sjögren综合征（良性淋巴上皮性损害）
慢性肉芽肿病（结节病、结核病、麻风）
儿童复发性腮腺炎
人类免疫缺陷病毒（HIV）感染/艾滋病（AIDS）
只限腮腺，双侧对称性，柔软无压痛
涎腺病（非对称性腮腺肿大），特发性或伴有
糖尿病
高脂蛋白血症
肝硬化
厌食、贪食
慢性胰腺炎
肢端肥大
性腺功能减退
服用保泰松

表467-7

涎腺分泌减少的病因

暂时性
短程用药影响（如抗组胺药）
病毒感染（如腮腺炎）
脱水
心因性（恐惧，抑郁）
慢性
长期用药影响（特别是抗抑郁剂、MAO抑制剂、精神抑制剂、副交感阻滞剂、治疗高血压的某些联合用药）
慢性病
Sjögren综合征
结节病
淀粉样变性（原发或继发性）
人类免疫缺陷病毒（HIV）或丙型肝炎病毒感染
糖尿病（未受控）
中枢神经系统疾病
抑郁
其他治疗影响
头颈部放疗
移植物抗宿主病
涎腺缺失或畸形（罕见）

速的龋病、显症性红斑性念珠菌病(彩页10图467-3)和佩戴义齿困难。严重病例口腔黏膜干燥而发黏,大腺管亦无涎液可见。约1/3病例有红斑性念珠菌病征象(见前文)。

诊断Sjögren综合征的腮腺成分,须作唇涎腺活检,所取活检样本中,至少应含5个腺体。检查时应发现样本中大多数或所有腺体皆为局灶性淋巴细胞性涎腺炎,并能排除提示其他疾病(如非干酪性肉芽肿)的慢性非特异性涎腺炎。患者诉述的口腔干燥(xerostomia)症状虽很重要,但它是主观感受,很多因素都能引起这种情况(表467-7)。涎腺功能和影像检查结果,对Sjögren综合征亦非特异性。

有几种慢性肉芽肿病如结节病、结核和麻风等,也能引起两侧涎腺肿大,功能减低。结节病的临床和血清学表现都可酷似Sjögren综合征,须由小涎腺活检鉴别。

少数感染HIV的成人和在子宫内获致感染的大多数儿童,发生大涎腺肿胀和涎液分泌减少,是由于淋巴细胞浸润所致。腮腺肿大则常为一实体性或囊肿性良性淋巴上皮性损害(表467-2)。

儿童时期的复发性腮腺炎可表现为一侧或两侧腮腺的发作性肿大。发作时涎液分泌可能减少,但一般不致构成明显的继发症候。此病病因不详,常于青春期后消失。有些血清学证据提示与Epstein-Barr病毒感染有关。

无症状性腮腺肿大(腮腺病)

腮腺可以发生对称性双侧肿大,质软无压痛,涎液分泌功能亦未减退(表467-6)。可由临床表现作出诊断,如须排除结节病,须由活检证实唇涎腺正常。但腺体受累无需活检证实。

慢性非炎症性和非肿瘤性病变,一般见于一些系统性病变,包括糖尿病、高脂蛋白血症、肝硬化、厌食或贪食症、慢性胰腺炎、肢端肥大症、性腺功能减退等。还可能由于服用保泰松(phenylbutazone),或为对含碘造影剂的反应。

涎腺分泌减少而无腺体肿大

极为常见的口干症状,大多是由于长期服药的副作用所致。很多药物都能通过抗胆碱能性或其他途径,使涎腺的非激发性分泌量减少(表467-7)。患者在开始用药后常很快发生症状,但在进餐时,仍能产生足够涎液以供咀嚼和吞咽。但症状和相关龋变与剂量大小相关,并随用药时间的延长而逐渐加重。影响最大的是大多数三环类抗抑郁剂、精神安定药和单胺氧化酶(MAO)抑制剂以及所有抗胆碱能药。有些治疗高血压的联合用药,也能产生口干症状,但一般不致到达上述药物的程度。

有几种系统性疾病,影响涎液的生成。前已指出,大多数Sjögren综合征病人、某些结节病患者和少数HIV感染者都有不同程度口干症状,有时还伴有涎腺肿大。此外,原发和继发性淀粉样变性(amyloidosis)患者,亦可因涎腺中有淀粉样物沉积而影响其分泌。有抑郁症状的病人中,口干症状较多,他们并未服用任何药物。不仅如此,抗抑郁剂问世前的研究也证明:抑郁症状是伴有涎液分泌减少的。

为治疗恶性肿瘤而作的头颈区照射,在治疗完成前,常有严重口干。治疗后数月中,分泌功能恢复也很有限。骨髓移植后移植物抗宿主病(graft-versus-host disease)亦可伴有不很重的口干症状,反应消失后,分泌功能也常能恢复。

治疗

任何病因引起明显慢性涎腺功能减退,都有致龋(dental caries)风险,发病率与分泌减少度大致平行,但一旦发生功能减退,立即采取必要措施,也能防止龋病的发生。剩下的牙齿须以综合性防龋措施严加防范,并由牙医监护,防范措施包括每日适当局部应用氟化物、清除牙菌斑(dental plaque),提供有关控制致龋性膳食糖类的咨询,必要时适当进行牙修复处理等。

轻至中度涎腺功能减退的对症治疗包括催涎剂(sialogogues)如无糖硬糖、口香糖的应用,多饮水,夜间可用涎腺代用品。严重功能减退特别是放疗后发生的,可由匹鲁卡品口服获得改善,如无禁忌,可予5 mg每日4次,或西维美林(cevimeline)30 mg每日3次。

慢性红斑性口腔念珠菌病为慢性口腔干燥的常见后果,通过治疗和复治,可使口腔症状减轻。

推荐阅读

Coogan MM, Sweet SP. Oral manifestations of HIV in the developing and developed world. Oral Dis, 2002, 8 (Suppl 2): 1 - 175.

发达和发展中国家的 HIV 口腔症候，这是国际第 4 次 HIV 感染口腔症候讲习班所用资料，对这类损害论述详尽，口腔损害受到重视，因为它们常常是 HIV 感染的最早症候。

Daniels TE. Evaluation, differential diagnosis, and treatment of xerostomia. J Rheumatol, 2000, 27 (Suppl. 61): 6 - 10.

口干或有慢性涎腺功能减退症候病人的临床检查、诊断和处理。

Mandel Surattanot F. Bilateral parotid swelling: A review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2002, 93: 221 - 237.

讨论双侧腮腺肿大的各种病因，指出这类病例几乎都有系统性疾病为其发病基础。

Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RCK. Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2003.

口腔病理学专著，对口腔黏膜、颌骨和涎腺等病的病理改变，论述精彩，配有大量精美彩图。

Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: A revised version of the European criteria proposed by the American European Consensus Group. Ann Rheum Dis, 2002, 61: 554 - 558.

原由欧洲学者提出的 Sjögren 综合征诊断和分类标准，经美欧学者共同修订，已被广泛接受。

（王贯才，郭聚甫 译；曾汉英，王遇春，强华 校）

第468章 上气道病

Kingman P. Strohl

鼻、耳、咽、喉参与气流出入肺、尝味、吞咽、语言、听觉和闻(嗅)等功能。这些高度特化的腔室性结构,是从前肠和第2、3、4鳃弓发育来的,运动和感觉都由神经系统高度控制。上气道(上呼吸道)任何节段病变,都能引起几种功能后果,而任何功能丧失都可追溯到局部病变和神经机制。喉和咽相继作用,对气管、支气管和肺更远端气体交换单位是作为传导性气道,这些节段的肿胀、侵占或神经功能失常,都可引起呼吸困难和空气饥饿。上气道病的其他表现还有鼻溢和鼻塞(第268章)、喷嚏、鼻后和咽分泌、咳嗽(第81章)、咽下困难(第130章)、声音改变、上下颌肿胀、耳聋(第470章)、耳鸣、睡眠时打鼾和呼吸暂停(第96章)、鼻出血、疼痛等。

检查解剖和功能情况,常能发现症状的发生原因。如颈颌肿胀时语音低弱而流涎甚多,提示咽部气道受阻,须立即对气道通畅性进行检查和监护。观察病人饮水和进食时的咽下困难,能对神经和解剖性病因作出鉴别。检查上气道,须对该区的复杂解剖结构有充分认识,还须具备耳镜、压舌板、音叉等物,并对口腔进行触扪检查(戴手套)。鉴别牙周脓肿、下颌肿胀、骨折及肿瘤(第197章),须对涎腺和淋巴结位置有所了解,双手检查口腔底部,叩击牙齿。及时转往适当专科医生(口腔内科、口腔外科、耳鼻喉等科医师),大可节约时间,防止病情进展及并发症,还可避免不必要的手术。

在无症状的情况下,也能由上气道检查发现系统性疾病的线索。鼻息肉与阿司匹林致敏性哮喘(第84章)及囊状纤维变性(cystic fibrosis;第86章)有关。鼻溃疡、鼻滴注和鼻窦炎可见于长期可卡因吸食(第30章)或戒除以及肺血管炎,特别是Wegener肉芽肿病(第294章)时。腮腺肿大可见于结节病(第90章)、糖尿病(第242章)、淀粉样物(第290章)和胶原血管病(第273章)。遗传性出血性毛细血管扩张(Osler-Weber-Rendu综合征)可以消化道出血而来内科就诊,特征为鼻、唇和口腔毛细血管和静脉扩张而管壁菲薄。

听力缺陷(第470章)

耳炎(第470章)

中耳炎(otitis media)(表468-1)可见于任何年龄,但以10岁以下儿童最为常见。临床症状如疼痛及传导性耳聋,多为一侧。急性发病时,多数病人都有过前驱性上呼吸道感染史,应用抗生素可使症状改善。如以亚急性或慢性病出现,治疗应不仅限于抗生素,还须考虑一些机械性因素,如咽鼓管功能性或解剖性阻塞、鼓膜穿孔等,而需外科配合治疗。

中耳炎有些问题是内科医生要特别关注的。首先,未治或未经充分治疗的中耳炎,可能发生严重并发症。感染可由中耳蔓延到乳突窦(乳突气房)(mastoid sinus)和颞骨中邻近组织,引起一侧面神经远端麻痹、骨髓炎、颅底组织感染,还可能向颅内发展,引起硬脑膜脓肿、脑脓肿和脑膜炎。患者可以脓毒症和昏迷出现,并有颅内压增高。确定感染微生物

表468-1

中耳炎

类型	发生机制	治疗
急性	肺炎球菌和流感杆菌;少数为金黄色葡萄球菌,化脓性链球菌,变形杆菌,假单胞菌	口服抗生素
浆液性	不能清除液体(Starling效应)	抗组胺药和减充血剂
慢性	持续性咽鼓管阻塞(偶为结核性)	咽鼓管引流±以上各项

至关紧要。静脉注射抗生素治疗后，可对内耳病变进行外科处理。其次，免疫功能障碍宿主的感染谱，包括真菌（曲霉及念珠菌），如未发现，亦可引起并发症。第三种特殊情况，是长期气管内或鼻胃插管的病人。鼻内炎症可使咽鼓管闭塞，引起耳和鼻窦感染（院内微生物感染）。重症监护室（ICU）内原因不明性发热，检查应包括上气道，有时尚须作中耳放射线影像检查和中耳穿刺或培养。

外耳炎（external otitis）的特征是听道剧痛、水肿和有分泌物排出。但与中耳炎不同，患者耳与耳屏皆有触痛，耳镜检查亦甚痛苦。培养常有假单胞菌属生长，但一般皆无此必要。治疗为局部应用广谱抗生素，同时局部应用皮质激素即所谓滴耳剂，可使症状消失，而于3～5日内治愈。止痛可用麻醉性镇痛剂。如有局部淋巴结炎或红斑、蜂窝织炎，应口服抗生素。

免疫功能障碍宿主特别是糖尿病患者，防御功能减低，感觉亦较迟钝，外耳感染情况可更严重。这种情形有时称为“恶性”耳炎（第450章）。耳感染向上蔓延可致面神经麻痹（慎勿误诊为Bell麻痹）；颈静脉孔感染；波及舌咽、迷走和副神经；以及颈静脉鞘感染，并向下和对侧蔓延至颈和向嘴端蔓延至侧窦（横窦）（lateral sinus）。向内蔓延可至中耳及乳突，向前可至颞颌关节。应立即静脉注射广谱抗生素。如已有神经受累，或疑有异物梗阻，应做手术干预，鉴定病原微生物。

复发性外耳炎患者常有屡遭外伤或灌水史（所谓游泳者耳病）。对此过去可能须就外耳卫生方面提供必要咨询，现在已有含乙醇－甘油合剂的非处方滴剂发售，可在沐浴或游泳后滴用。

鼻炎（第268章）

鼻炎（rhinitis）包括一组以鼻刺痒、流涕和鼻塞为特征的病变，这些症状的发生，与黏膜刺激和发炎以及鼻分泌物增多有关。抗原刺激（易感者）、组胺激发以及P物质对无髓鞘神经的激活，都能使急性变态反应和急性鼻炎症状再现。由黏膜前列腺素类化合物和细胞因子网络促发鼻的炎症反应，动员炎症细胞介入，促进愈合，但同时引起亚急性、慢性症状和鼻塞。急性病变3～5日后即可消失，除非伴有细菌感染，咽鼓管或鼻窦阻塞，或反复接触病原性非感染物或变应原。易感者可因进入持续性炎症状态而出现慢性症状、鼻息肉和嗅觉失常或减低（失嗅，anosmia）。抗组胺药和鼻内应用氟替卡松（fluticasone）是现有治疗变应性和非变应性鼻炎的有效疗法。[1,2]

急性鼻炎的最常见病因是感冒（第359章）。**上呼吸道感染**（upper respiratory tract infection）通常为

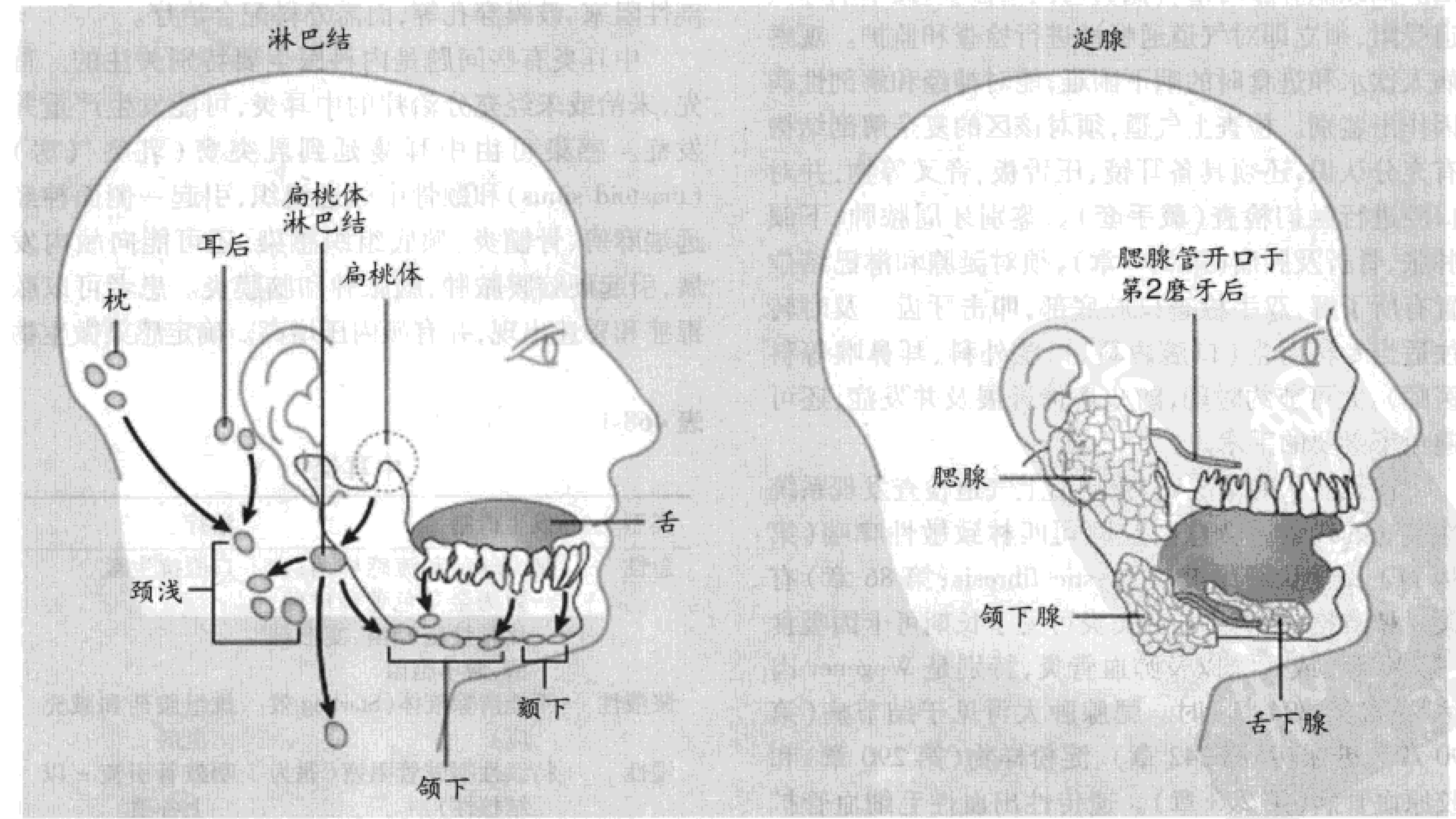


图468-1 淋巴结（左）和涎腺（右）位置。箭头表示淋巴引流途径。

自限性疾病。如在贴近受染时间服用金刚烷胺(amantadine)或类似药物,可使病毒感染的病情减轻。抗组胺药、减充血剂和感冒合剂等,亦可使症状减轻。局部应用减充血剂如羟甲唑啉(oxymetazoline),虽可使鼻塞减轻,但如用药持续1周以上,可能继以反跳性充血,甚至发生慢性缩血管性并发症。如反复发热、局部淋巴结肿大、持续黏液脓性分泌物或症状持续5日以上,应想到合并细菌感染而以鼻窦炎或耳炎出现,对此口服抗生素有效。

鼻窦炎

黏液脓性分泌物和面部疼痛提示**鼻窦炎**(sinusitis),为鼻窦内衬组织的炎症。多数病例都是作为感冒或其他上呼吸道感染并发症而发生的,有时则是上颌窦下牙周感染蔓延所致。但由上呼吸道感染引起急性鼻窦炎症候的,不到1%,符合慢性鼻窦炎诊断条件的为数更少。鼻窦炎以成人较为多见,也许是由于他们年届20~30岁前,鼻窦尚未充分发育。床边透照(bedside transillumination)即可提示鼻窦炎的存在,如由眶上嵴透照额窦或由硬腭透照上颌窦正常,即可排除鼻窦炎,但透照减低或无,诊断意义较小,因为个体间解剖差异甚大。鼻窦放射线"平片"只有正常时才于诊断有助。冠面CT扫描对慢性病和免疫缺损宿主的病变程度可能估计不足。磁共振成像(MRI)对病情进展和侵袭情况反映更为真切。鉴定病原微生物或建立有效引流,可能须作鼻窦穿刺和内镜(窦腔镜)检查。手术干预则适用于治疗失败、化脓性并发症、确诊院内感染和原因不明性发热而鼻窦透照失明等情况时。

鼻窦炎的病原,大多都是细菌感染,即与耳炎的情况相似。由于解剖特点,引流不易,急性鼻窦炎的病程可达3~4周。减充血剂可使鼻塞减轻,亦有利于鼻窦引流。常规应用抗组胺剂则尚有争议,因可能影响黏膜纤毛的清洁功能。治疗常以抗生素口服。个别病例可因转为慢性,经验治疗无效,而需手术干预。**真菌性鼻窦炎**罕见,为慢性经过。这方面最常见的病原是曲霉,但念珠菌、毛霉、青真菌等,也是鼻窦穿刺时可能检出的。获得性免疫缺陷病和化疗期间,可能发生侵袭性病变,并向眼、口腔和脑蔓延。此外,**上颌窦肿瘤**(第197章)的一侧血性鼻分泌物,亦可误作鼻窦炎。提示恶性损害的线索是慢性症状、常规治疗无效和放射线检查时鼻窦的骨质破坏等。

颌骨肿块、肿胀和疼痛
(第467章)

内科医师有时也会见到面颌肿胀的病人。鉴别诊断须凭周密详细询问病史和检查。症状历时长短、有无发热、局部外伤史、正牙困难、气短、咽下困难等,都有助于病损的定位,确定可能存在的并发症。涎腺和淋巴结的解剖部位不同(图468-1),确定颌骨肿胀部位,须凭体检时的触扪,手指在口内沿下颌内缘和外缘移动,并对左、右两侧进行比较。视诊和以金属杆叩牙,能确定牙周病所在部位。

下颌骨折一般都有外伤史,但有时损伤很轻微。由于牙与口腔相通,故颌骨骨折应按复杂骨折治疗。有时由于继发感染软组织肿胀而使骨折掩盖不显。血管病所致**无菌性坏死**及下颌发际骨折亦可以肿胀和疼痛出现。**牙周脓肿**(periodontal abscess)是由于口腔卫生不良或为牙外伤所致,特别是老人、糖尿病者和免疫障碍宿主。牙周脓肿因感染能沿组织层面迅速蔓延至颅底和颈与纵隔,故可发生种种并发症。**Ludwig咽峡炎**(第322章)是以口底前部肿痛、流涎和咽下困难为特征的感染。如未发现或未治疗,能迅速发展至呼吸梗阻。治疗除静脉注射抗生素和皮质类固醇外,手术探查和引流亦常有必要。

下颌无痛性肿胀提示骨及软组织肿瘤。最常见的非恶性瘤是**龈瘤**(epulis),为肉芽肿性纤维组织瘤。其他如**骨瘤**、**囊肿**、**成釉细胞瘤**(ameloblastoma)、**恶性上皮瘤**等。下颌两侧肿大见于**肢端肥大**、**Paget病**和甲状旁腺功能亢进所致**纤维性骨炎**(osteitis fibrosa)时。后者罕见,颌骨改变与肢端肥大症时相似,但手、足不致肥大。

下颌疼痛而不肿胀,常见病因有**龋齿**、**牙周病**、**颞下颌功能障碍**(耳下颌综合征)等。**三叉神经痛**以单侧钝痛出现,解剖分布有明显特点,有剧痛触发区。神经痛发生在第Ⅴ脑神经第2支的比第3及第1支为多,而带状疱疹时则以第1支受累居多。心绞痛(cardiac angina)亦可放射至颌而被误作牙周病。

咽下困难

见第136章。

声嘶

单纯性声嘶(simple hoarsness)是发音困难,患者不能以喉发音。这种声音改变发生在随意活动如耳语时,亦可发生在累及声带运动和位置的病变时。急性起病的声嘶,最常见病因是细菌或病毒性感染。吸入刺激物(烟雾)和用喉过度,也能起到类似作用。炎症和水肿影响声带张力和闭合。治疗为休息及回避刺激物。吸入皮质激素可引起咳嗽,并使刺激加剧。如有喘鸣(stridor),提示声带受累已不仅限炎症和水肿,而应注意气道内外有无侵占。间歇性及复发性声嘶,常与**吸烟**及**变态反应**有关。

声嘶持续2周以上,应对喉结构进行直接检查。慢性声嘶可能由于良性及恶性病变。如胃食管反流(第136章)、喉癌或息肉(第197章)、关节炎(第278章)、甲状腺功能减退(第239章)、甲状腺肿和感染(结核、梅毒、组织胞浆菌病)等。后鼻滴注(post-nasal drip)亦为罕见病因。胸部恶性损害时左喉返神经受困所致慢性声嘶,以及咽或食管癌(第136章)时神经受困或外源性压迫所致慢性声嘶,一般是在原发瘤已由其他症状为人获悉后出现的。喉返神经麻痹所致声嘶,可在甲状腺或甲状旁腺手术(第239章,第260章)、颈部外伤及甲状腺肿发生数年之后出现,系纤维增生及衰老所致。气管内插管(第101章)后发生声嘶虽属常见,但应在撤管后3~5日内恢复。长期插管,气管切开或肉芽肿形成所致声带受困,可用激光治疗。特发性孤立性一侧及双侧声带麻痹罕见。慢性声嘶的治疗须视病因而定。声带麻痹和损伤,可由神经移植恢复功能。

上气道阻塞

咽喉阻塞的表现是休息或劳力时空气饥饿及喘鸣,以急性或慢性症候出现不一。患者可有气道阻力增加和胸壁吸气时回缩以及用力呼气的体征。休息时有症状的病人,检查前首先要恢复或保持气道通畅,最常发生的误诊是哮喘(第84章)和心衰(第55章),因此如经验治疗未能收效,应想到上气道病是否为呼吸困难、喘息或碳酸过多性呼吸衰竭所致。

直接检查可能造成气道完全关闭,故应在有调控设施的部门如急诊室中进行。如病人情况稳定,则呼吸流量记录(flow-volume loop)不失是非介入性实用检测方式,可以了解吸气和呼气时气流是否受限(第82章)。颈部伸展时摄取的软组织侧位像,可以发现阻塞所在部位。

引起急性阻塞的病因有细菌性会厌炎、外伤、血管神经水肿、变态反应、异物吸入等。慢性阻塞可见于肿瘤(最常见的是鳞癌)、环杓关节炎(cricoarytenoid arthritis)、声带息肉、两侧声带麻痹、甲状腺肿、神经纤维瘤病等情况时。

声门功能失常亦称假哮喘,是以间歇性呼吸困难和喘息发作为特征的罕见病。患者可以碳酸过多症出现,但其动脉-肺泡阶差仍正常,说明气道远端部位和肺单元里的气体交换还是正常的。患者可在数分钟至数小时内,症状全消,这与哮喘及心衰也是不同的。正确识别此症,即可通过安慰进行治疗,限制用药,减轻应激影响,有时尚须酌用抗抑郁剂,以争取更佳效果,这可由就诊和住院次数的减少看出。

打鼾(第96章)

打鼾(snoring)是湍流通过狭窄气道时引起的鼻咽软组织振动。气道管径是由解剖因素、作用于横纹肌的神经肌肉张力和气道壁内外压差决定的。睡眠期间打鼾,是因为此时横纹肌的位置张力和对呼吸负荷的反射性调节皆已减低。入睡时鼻咽及口咽水平气道关闭引起的呼吸暂停(气流暂时停止),据信可使鼾声延长(第96章)。重度打鼾可因睡眠状态的改变及短暂睡醒而中止。反复睡醒可使睡眠不足,白天疲困思睡,对中枢神经系统(CNS)抑制剂的敏感性增加。

鼾声强烈到能在邻室听到的人,在群体中约占5%~10%。成人检查可见软腭发红,还可能伴有鼻口咽通道狭窄、颌小及甲状腺功能减低。其他可能诱因有家族史、肥胖、呼吸抑制剂(乙醇、药物)、睡眠受限、鼻塞、衰老等。治疗为对症处理,以利同寝者,但首先须排除甲状腺功能减低,其次是关注其他诱因。内科治疗主要为减肥、解除鼻塞和药物控制上气道炎症。外科治疗为针对鼻和口咽的部分切除或消融术,以缩小悬雍垂及后腭。儿童以扁桃体肥大及颅面畸形较为常见,手术治疗收效更佳。

流行病学研究提示打鼾与发生高血压、心肌梗死和卒中的风险增加有关,即使已对肥胖、吸烟和年龄等情况作过校正,仍可看出风险。由于打鼾极为常

见,因此无需单由打鼾而追索睡眠性呼吸暂停;单是打鼾、高血压或肥胖,都不是深入追索睡眠性呼吸暂停的充分依据。打鼾伴发呼吸暂停、白天瞌睡增多、药物控制不佳的高血压及心脏病,则是检查睡眠情况较为合理的依据,应对睡眠期间呼吸紊乱的存在、类型、次数和轻重等,作出定量评估。

A级论证文献

❶Nunes C. Ladeira S. Double-blind study of cetirizine and loratadine versus placebo in patients with allergic rhinitis. J Investig Allergol Clin Immunol,2000,10:20 – 23.
西替利嗪和氯雷他定治疗变应性鼻炎与安慰剂比较的双盲试验。

❷Webb DR,Meltzer EO,Finn AF Jr,et al. Intranasal fluticasone propionate is effective for perennial nonallergic rhinitis. with or without eosinophilia. Ann Allergy Asthma Immunol,2002,88:385 – 390.
鼻内应用丙酸氟替卡松治疗常年非变应性鼻炎(无论嗜酸性粒细胞增多与否)有效。

推荐阅读

de Benedictis FM,del Giudice MM,Severini S,Bonifazi F. Rhinitis,sinusitis and asthma. One linked airway disease. Pediatr Respir Rev,2001,2:358 – 364.
气道的生物学情况支持这样的观点,即鼻窦炎和哮喘可能是炎症性病变复发的表现,可在不同时候在气道的不同部位出现。

Fendrick AM,Saint S,Brook I,et al. Diagnosis and treatment of upper respiratory tract infections in the primary care setting. Clin Ther,2001,23:1683 – 1706.
基层治疗上呼吸道感染的要点是:治疗急性中耳炎和急性细菌性鼻窦炎时,要强调区分细菌性和非细菌性感染的重要性,根据当地感染耐药病原体的概率,选用抗生素。必须慎重对待抗生素,以减少耐药病原体的出现。

Silverberg DS,Iaina A,Oksenberg A. Treating obstructive sleep apnea improves essential hypertension and quality of life. Am Fam Physician,2002,65:229 – 236.
治疗睡眠性呼吸暂停,能使特发性高血压减轻,生命质量提高。

Turenr RB. The treatment of rhinovirus infections:Progress and potential. Antiviral Res,2001,49:1 – 14.
鼻病毒感染治疗的进展和潜力。普通感冒从发病率和经济负担上都应视为重要疾病。

Young J,Bucher H,Tschudi P,et al. The clinical diagnosis of acute bacterial rhinosinusitis in general practice and its therapeautic consequences. J Clin Epidemiol,2003,56:377 – 384.
临床医师要重视急性细菌性鼻窦炎的诊断工作。根据鼻化脓性分泌物和上气道化脓性病征,选择抗生素治疗对象,比放射线检查和C反应蛋白更为可靠。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,王遇春,强华 校)

第 469 章

嗅觉和味觉

Robert W. Baloh

患有嗅觉和味觉障碍的人难以数计,但在如何检查和治疗这些病人上,有关资料却相对贫乏。经常忽视这类病变,是因为它们很少发生致命性后果,而且也不同于视觉和听觉障碍,不被认为是严重缺陷。但是化学感受障碍常影响生活乐趣,降低生活质量,因此对患者来说也是很重要的。味觉障碍干扰消化,因为味觉刺激影响涎液和胰液分泌,影响胃收缩和肠管运动。嗅觉对食物的预期和摄入也有作用,因为我们品尝的美味,很多也是从进食和咀嚼过程中的嗅觉得来的。不能发现食物的不良气息和味道,能引起食物和气体中毒,特别是在老人中。化学感受障碍就其发展到极端而言,也能造成精神紧张、食欲不振和郁郁寡欢。近几年来,在化学感受器细胞和分子机制的认识上有了很大进步,为化学感受器蛋白编码的基因属于G蛋白的耦联受体超家族,约占哺乳动物基因组的1%。这些基因序列的多样性,使它们能为各种独特的结构基元(structural motifs)编码,从而与不同配体结合,传递不同的气息和味觉。

解剖

味觉感受器**味蕾**(taste bud),是由50~150个细胞排列成的梨形器官。这些细胞的寿命是10~14日,不断从味蕾周围的分支上皮细胞更新补充。味蕾分布在舌、软腭、咽、喉、会厌、悬雍垂和食管上1/3等处。位于舌前2/3和腭部的味蕾,接受第Ⅶ脑神经鼓索支配置。后1/3配置为第Ⅸ脑神经。咽和喉部味蕾接受的是第Ⅸ和第Ⅹ脑神经。味蕾的传入信号投射到延髓中孤束核,屡经交接,到达丘脑和大脑皮质的后中央体感区(主要在同侧)。舌和口腔都有第Ⅴ脑神经的游离末梢分布,因此累及这些通路的损害也能使味觉发生改变。

嗅觉感受器位于两侧鼻黏膜上大致呈分币状的特化色素上皮拱起区。此区的特化双极感觉细胞向披覆黏膜伸出短小的感觉纤毛(receptor hairs),能发现溶解的芳香分子。像味蕾一样,双极神经元的特化感受部分也在不断更新中,大约每30日更换一次。双极神经元纤细的轴突,通过筛板上的小孔,到达筛骨,连接额叶腹面上的嗅球。由此经第二和第三级神经元投射,直接和间接到达前梨状皮质和脑两侧杏仁体区,即原始嗅皮质。

化学感受障碍的病理生理

味觉和嗅觉障碍可分为局部、系统和神经性3类(表469-1)。味蕾和双极嗅细胞的特化感受器部分都在不断更新中,而营养、代谢和激素状态,治疗性放射、药物和年龄等因素,都能影响此更新过程。如以抗增生药制止细胞有丝分裂(mitosis),只需10日即可恢复正常味觉功能,但恢复正常嗅觉功能则须经30日以上。很多局部情况如寒冷和变应性、慢性鼻窦炎、鼻息肉病等,都可因影响气道通畅性而碍及嗅觉。头部意外受击,可使双极嗅神经元纤细轴突断损而使嗅觉丧失。第Ⅴ、第Ⅶ(鼓索)和第Ⅸ脑神经损害可致味觉障碍。嗅觉和味觉障碍,还可成为局部神经性损害(如额叶肿瘤)的重要诊断线索。嗅觉和味觉的幻觉,分别见于颞叶近中区和岛区的致痫性损害(epileptogenic lesions)。此外,嗅觉障碍和嗅幻觉还可见于很多精神性(特别是抑郁症和精神分裂症)时。

味觉和嗅觉的检查

利用一些易于辨别的气息如咖啡、巧克力和苯

表 469-1

味觉和嗅觉丧失的常见病因

	味觉	嗅觉
局部	放射治疗	变应性鼻炎,鼻窦炎,鼻息肉病,上呼吸道感染
系统性	癌,肾衰竭,肝衰竭,营养缺乏(维生素 B_3,锌),Cushing 综合征,甲状腺功能减低,糖尿病,感染(病毒),药物(抗风湿和抗增生剂)	肾衰竭,肝衰竭,营养不良(维生素 B_{12}),Cushing 综合征,甲状腺功能减低,糖尿病,感染(病毒性肝炎,流感),药物(鼻雾化剂,抗生素类)
神经性	Bell 麻痹,家族性自主神经功能紊乱,多发性硬化	头部外伤,多发性硬化,Parkinson 病,额叶肿瘤

乙醇类化合物的玫瑰样芳香,可以在床边对嗅觉作出大致检查(勿用鼻刺激剂)。两侧鼻孔分别测试,以确定问题出在一侧还是双侧。味觉一般是以糖、盐、乙酸或食醋的稀溶液进行测试。患者必须把舌伸出,而以点头或指示卡片上所写味名的方式回答问题。舌前2/3 和后1/3 区须分别测试。

嗅觉和味觉丧失的常见病因

嗅觉丧失的最常见病因是局部阻塞性疾病、病毒感染、头部外伤(通过筛板的神经元轴突断损)和正常衰老。患者不但可因慢性变态反应和鼻窦炎而使嗅觉丧失,也可因治疗这些病变的鼻雾化剂和滴鼻剂而致嗅觉丧失。味觉丧失的最常见病因是病毒感染和服药,特别是抗风湿和抗增生性药物。表 469-1 中所列系统性疾病中,很多可能是由于促使舌和嗅上皮上感觉器更新速率减低而影响味、嗅觉的。营养不良时的嗅觉和味觉障碍,可能是由于维生素和矿物质(如锌)的特异性缺乏所致。病毒性疾病如流感和病毒性肝炎,也能影响味觉和嗅觉。多灶性神经性病变如多发性硬化(multiple sclerosis),能在多层面上累及中枢性嗅觉和味觉通路,因此这些病人中,常有嗅觉和味觉障碍出现。治疗鼻病所致嗅觉功能失常,旨在打开气体通道而保持嗅上皮的完好。鼻内应用类固醇、抗生素和变应疗法对适选病人亦有助益。已知可能影响味、嗅的药物,应试为停用。维生素和矿物质的功效尚未证实。

推荐阅读

Bromley SM. Smell and taste disorders: A primary care approach. Am Fam Physician, 2000, 61: 427 - 436.
介绍以味觉和嗅觉丧失前来就诊病人的一般诊疗途径。

Comeau TB, Epstein JB, Migas C. Taste and smell dysfunction in patients receiving chemotherapy: A review of current knowledg. Support Care Cancer, 2001, 9: 575 - 580.
讨论接受化疗病人发生嗅觉和味觉障碍时的处理对策。

Sullivan SL. Mammalian chemosensory receptors. Neuroreport, 2002, 13: A9 - A17.
复习哺乳类动物化学感受的遗传和分子机制。



(王贤才,郭累甫 译;曾汉英,朱美珍,强华 校)

第 470 章

听觉和平衡

Robert W. Baloh

起于内耳终器止于颞叶上部的听觉,和最主要平衡觉以及空间定向的神经通路,两者的解剖关系很多都很贴近,因此累及听觉的病变常会累及平衡,反之亦然,故在本章一并讨论。不过尽管解剖关系密切,由于病理生理方面的明显差异,使得该二系统的临床检查仍大相径庭。在生理上听觉系统是相对孤立的,因此它的正常功能障碍可与其他神经系统分开来,单独测试。前庭系统则与此不同,它与其他很多神经系统(特别是小脑、动眼系统和自主神经系统)都有密切生理联系,只能通过对这些系统的继发影响,进行间接测试。听觉系统失常,只能引起一些已被充分界定和独特的症状(即耳聋和耳鸣)。前庭系统异常则能引起类似其他神经组织病变的症状,如头晕、视觉畸变(visual distortion)(振动幻觉,oscillopsia)、平衡失调、恶心呕吐甚至晕厥等。

听觉

听觉的解剖和生理

听觉正常时,声波从鼓膜经充气中耳的 3 块听小骨传导至卵圆窗和液封耳蜗的基膜,是为空气传导即气导。听小骨起增益作用,可使鼓膜对卵圆窗作用增长约 18 倍,以补偿声波自空气向液体传送时本来会发生的损失。如无此系统,声波亦可通过颞骨振动而传抵耳蜗(骨导),但传导功效大为减低(约损失 60 dB)。按张力学原则排列在耳蜗基膜上的毛细胞(hairy cells),能发现该膜的振动,并把振动转导为神经冲动。后者再由在毛细胞基部形成突触,胞体位于螺旋神经节的神经细胞,转导至同侧桥脑被盖的蜗核。螺蜗对声频成分进行机械性分析。高频音只使基底区感觉细胞激活,而低频音则使所有或几近所有细胞活化。因此耳蜗及其传入神经损害时,对不同频率的听觉水平一般是不相等的,对低频的感觉敏感性一般好于高频。听觉信号在脑干内由腹侧和背侧蜗核(cochlear nucleus)上行到达两侧上橄榄核(olivary nuclei)。因此蜗核以上神经系统损害不会引起单耳聋,而单侧中枢性损害也不会发生耳聋。至此传导通路是经外侧丘系(lateral lemnisci)而达下丘(inferior colliculi)。每一下丘再传至对侧及同侧的内侧膝状体(medial geniculate body),后者最终传至同侧颞叶上部的听横回(transverse auditory gyrus)。

正常耳能听到的音频范围是 30 ~ 20 000 Hz,随着年龄的老化,音频上限迅速下降。耳对 500 ~ 4000 Hz 音频最为敏感,大致相当于理解语言的最重要音频范围。这个范围内的听觉水平,就缺陷程度和实用性扩增矫治的可能性来说,都有重要意义。语言范围的 30 ~ 40 dB 听觉水平,就会影响正常交谈;而听觉水平 80 dB 则使日常听觉交流几难进行(这也是耳聋的社会定义)。

听觉通路内的损害定位

外耳和中耳损害,引起**传导性耳聋**(conductive hearing loss),特征是对所有音频的听觉丧失几乎皆相等,而只要超过听阈,语言分辨功能即保存良好。传导性耳聋者在喧闹的背景中听取语言的功能,比在安静背景中更好,因为他们对强音的听取功能不亚于任何人。

耳蜗和第Ⅷ脑神经听觉支损害,引起**感觉神经性耳聋**(sensorineural hearing loss)。患者对不同音频的听力水平一般不同,对低频音的听力常比高频音好。感觉神经性耳聋者很难听到混入喧闹背景中的语言,但对大声说话可能又很生气。感觉神经性损害的 3 大重要症候是复听(diplacusis)、复响(重振)(recruitment)和阈音衰减(tone decay)。复听和复响常见于

耳蜗损害,阈音衰减常见于第Ⅷ脑神经受累时。

中枢性听觉通路损害引起**中枢性听力障碍**。中枢性损害的患者一般不会对纯音发生听力障碍,只要是在安静环境中清晰说出的话,就能听到。如引入喧闹的背景或竞赛信号(competing message),增加听觉难度,则有中枢性损害的病人听力减低比常人为甚。

听力检查

床边测试

快速测试语音范围内的听力缺失,是观察对不同强度(耳语、一般交谈、大声呼叫)口述指令的反应。音叉试验(tuning fork test)则能对已知频率的纯音听力水平作出大致评估,医生可以自己听力水平作为参照标准。Rinne 试验是对神经传导和骨导进行比较,先把音叉(最好用 512 Hz 音叉)置于乳突,直至声音听不到,然后把音叉置于耳外 1 英寸处,正常人在此听到声音的时间约为骨导的 2 倍。如骨导长于气导,则为传导性耳聋,但须注意不要由健耳听到骨导。Weber 试验中,音叉放在病人前额或上齿。正常此音投向头部中央,如偏向聋侧,即为传导性耳聋,如偏离聋侧,则为感觉神经性耳聋。

听力测试

听力检查大多以**纯音试验**(pure tone testing)为基础。将不同频率的纯音以耳机发出(气导),或以振动器置于颞骨乳突处(骨导),记录各频率时所能听到的最低水平(阈界)。有两种语言试验是常规采用的。**语言接受阈**(speech reception threshold)是指病人能正确复述词语 50% 的强度。此试验(SRT)检测语言的听敏度,能反映语音范围内纯音的听力水平。**语言识别试验**(speech discrimination test)是测定病人理解语言的能力,所给语音要以病人易于听到的强度发出。第Ⅷ脑神经损害时,病人即使纯音阈仍正常或接近正常,但语言识别评分可能已大为减低,而耳蜗损害时,语言识别缺陷常与耳聋程度平行。

脑干听诱发反应(brain stem auditory evoked response)是在高频嗒音后,从头皮电极记录 0~10 毫秒(早期)、10~50 毫秒(中期)和 50~500 毫秒(晚期)反应。早期电位反映耳蜗、第Ⅷ脑神经和脑干的电活动,以后是反映皮质电活动。计算机平均1000~2000 嗒声反应,即可把诱发电位与背景噪音区分开来。早期诱发反应可用于听力丧失程度的评估,鉴别耳蜗、第Ⅷ脑神经和脑干损害。

听觉丧失

病因

传导性耳聋

常见耳聋病因的鉴定步骤见图 470-1。病史、体检和听力测定,常能提供鉴别的关键。传导性耳聋的最常见病因是外耳道**耵聍栓塞**(impacted cerumen)。

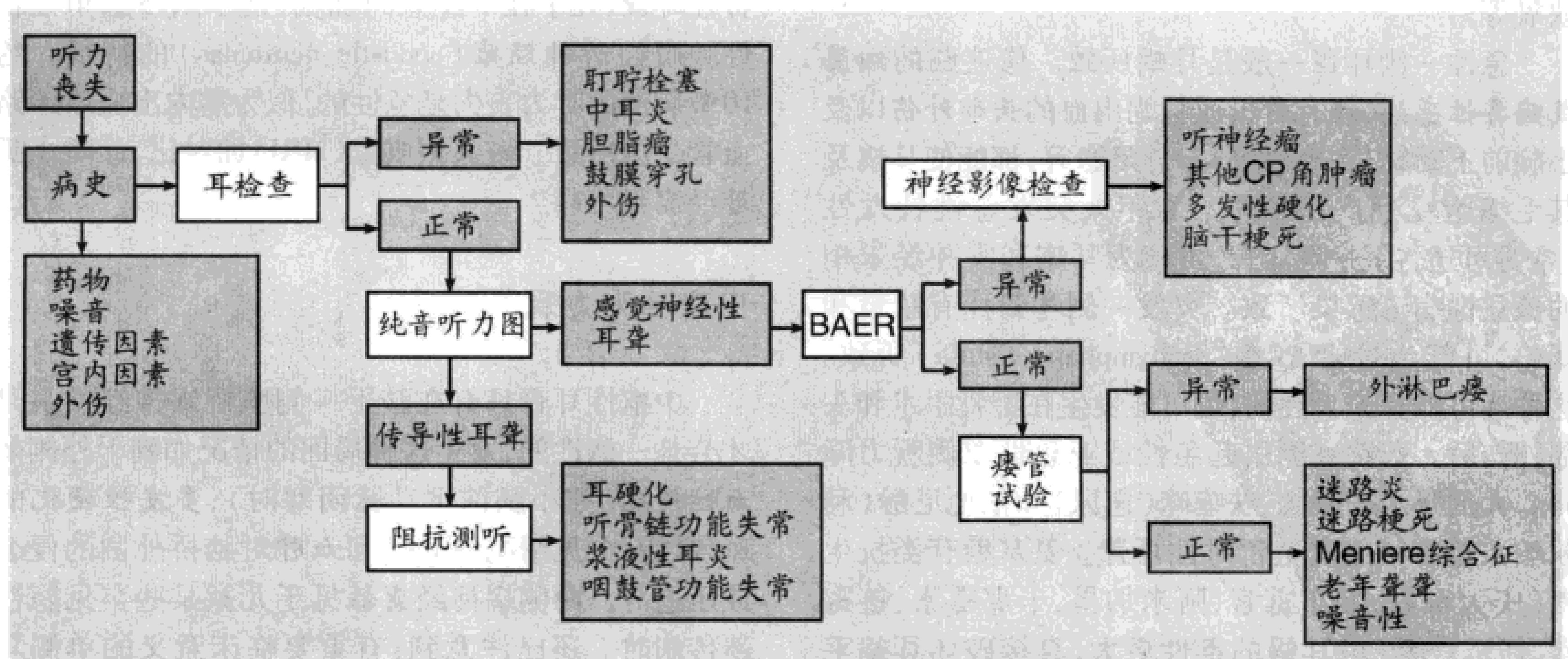


图 470-1 耳聋的检查。BAER = 脑干听觉诱发反应;CP(角) = 小脑桥脑(角)。

这种良性病变常在沐浴或游泳后出现，此时水珠把剩余的一点空隙完全封闭。传导性耳聋的最常见严重病因**中耳炎**(otits media)，有感染性(化脓性)和非感染性(浆液性)之分。中耳内液体聚集，影响声音通过气导传抵耳蜗。由于中耳气腔与乳突气房(air cells)直接相连，故可经乳突蔓延，有时可达颅腔。慢性中耳炎合并鼓膜穿孔可使角化鳞状上皮向中耳及颞骨其他含气区蔓延(**胆脂瘤**，cholesteatoma)。胆脂瘤可使听小骨和骨性迷路糜烂，造成混合性传导性感觉神经性耳聋。**耳硬化**(otosclerosis)时，卵圆窗前和窗下新骨生成，镫骨(stapes)被固定，故常发生进行性传导性耳聋。耳聋虽以传导性为主，但有时可因耳硬化性骨灶的侵袭，而附加感觉神经性耳聋的成分。耳硬化当听力降至50~60 dB时常趋稳定，很少发展至完全失聪。传导性耳聋的其他常见病因还有外伤、外(中)耳先天性畸形和血管球瘤(glomus body tumors)等。

感觉神经性耳聋

遗传因素决定的耳聋，一般是由于毛细胞发育不良或破坏，可生而俱有，亦可在成年期发生。诊断**遗传性耳聋**(hereditary deafness)须凭阳性家族史。很多病例的遗传性，是通过外显率(penetrance)很低的隐性或显性基因获得的，因此很难确定其遗传性。在迄今确诊的遗传性耳聋中，大多为内耳间隙连接(gap junction)的关键成分连接蛋白(connexin 26)突变所致。引起先天性耳聋的**宫内因素**有感染(特别是风疹)；中毒、代谢和内分泌病；Rh血型不合及难产所致缺氧等。

急性一侧耳聋一般是耳蜗所致。像迷路的**细菌或病毒性感染**、伴有骨折或耳蜗出血的**头部外伤**以及小脑前下动脉某一终支的**血管闭塞**等，都能使耳蜗及其毛细胞受到广泛损害。青年人突发急性特发性(常为可逆性)一侧耳聋，可能为耳蜗和听神经末梢的孤立性病毒感染所致。突发一侧耳聋伴有眩晕和耳鸣，可能为**外淋巴瘘**(perilymphatic fistula)所致。这种瘘可能是先天性的，也可能发生在镫骨手术和头部外伤后。药物也能引起急性或亚急性双侧听力障碍。大剂量水杨酸盐、呋噻咪(速尿)和依他尼酸(利尿酸)，都有可能发生暂时性耳聋。氨基糖苷类抗生素(庆大霉素、妥布霉素、阿米加星、卡那霉素、链霉素、新霉素等)对耳蜗的毒性更大，直接破坏耳蜗毛细胞，并与其血清浓度直接相关。有些抗肿瘤化疗药物特别是顺铂，也有严重耳毒作用。

Ménière综合征时的亚急性复发性蜗性耳聋，为波动性听力丧失和耳鸣，反复发生的突发性眩晕常甚为严重，耳内有饱满或压迫感。发作是复发性内淋巴高压(积水)所致。病理改变为内淋巴囊扩张，毛细胞萎缩。由此引起的耳聋早期是隐晦和可逆的，以后则成永久性，并有复听(diplacusis)和响度重振(复响)(loudness recruitment)的特征。此病常为单侧性，但也有20%~40%病例为双侧受累。

常与衰老有关的两侧渐进性耳聋，是为**老年聋**(presbycusis)。但它并非独立的病种，而是反映衰老对听觉系统的多种影响。可能包括传导性和中枢性功能失常，但衰老的最典型影响是发生在感觉细胞和蜗神经元上。老年聋的典型听力测定特征是对称性高频性听力丧失，听力随着音频的增加而缓渐下降。最典型的病理改变则是感觉细胞和蜗底神经纤维变性(degeneration)。**噪音性耳聋**(noise-induced hearing loss)的反复损伤，作用于耳蜗的同一部位，发生率几乎亦相当，特别是接触高强度爆破性或工业性噪声的人。音响强烈的现代吹奏乐，也成为当前一大致聋病因。听力丧失几乎皆始于4000 Hz，但在到达晚期前，语言识别不受影响。短暂接触强噪音(数小时至数日)，可能只会发生暂时性阈移(temporary threshold shift)，但持续接触，终将构成永久性损伤。噪音接触时间和强度，决定永久性损伤程度。

岩管(petrous canal)内听神经直接损伤所致听力丧失，有时是由外周骨质感染或损伤造成的，突发性重度耳聋即标志事态的发生，常因同时伴有前庭神经损伤而伴有急性眩晕。始于高频、发生隐匿的一侧进行性耳聋，几乎在不经意间加剧，是小脑桥脑角处良性肿瘤如**听神经瘤**(acoustic neuromas)的特征。约10%病例的听力丧失是急性的，似为瘤内出血或迷路血管受压所致。磁共振成像(MRI)加对比，诊断小听神经瘤很可靠。

中枢性听力丧失

中枢性耳聋只有在脑干一侧脑桥蜗神经损害时才会是一侧性的，发生这种局面的情况如脑干外侧**缺血性梗死**(如小脑前下动脉闭塞时)、**多发性硬化**的斑块以及罕见情况下**肿瘤**和**血肿**对脑桥外侧的侵袭或压迫等。两侧蜗神经**变性**见于儿童某些罕见隐性遗传病时。还已注意到：有重要临床意义的单侧耳聋，决非蜗核嘴端病变所致。虽然从理论上说，双侧

耳聋也可能是双侧中枢性听觉通路破坏所致,但实际上这种情况是很少发生的,因为脑干或大脑半球周邻结构的受累,一般都会引起致命性后果。

治疗

如听觉系统尚未为内在基础病变所破坏,并能通过药物或手术而得以缓解,则听觉亦可望改善或保存。多数耳硬化病人亦可受惠于镫骨切除术(stapedectomy)。封闭外淋巴瘘,也能改善听力。抗生素和减充血剂治疗中耳炎,应能防止永久性耳聋的发生。低盐食谱和利尿剂对某些 Ménière 综合征病例有效,特别是由月经前水潴留诱发的。助听器放大语音,一般是为了提高语言的听懂度(speech intelligible)。传导性耳聋患者只需单纯放大,感觉神经性耳聋者则须音频选择性放大,使助听更为实用,近来助听技术上的发展,已使这类病人的前景大为改善。接触噪音及耳毒药物时,反复测试听力,是防止永久性失聪的关键措施。

耳鸣

引起耳鸣(tinnitus)的常见病因检查(图 470-2),应由周密病史开始,以鉴定常见诱发药物。**客观耳鸣**(objective tinnitus)是指病人听到从听觉系统以外产生的声音,检查者以听诊器也常能听到该音。客观耳鸣一般都是良性病因所致,如颞颌关节发生的噪音,咽鼓管开启,反复肌肉收缩等。在安静的室内,有时病人能听到颈动脉内搏动性血流,以及正常通过颈静脉外出而嗡嗡作响的连续性血流声。压迫颈静脉或颈极度外转时,静脉血流声即不复有。病理性客观耳鸣则是病人听到血管反常或肿瘤(如颈静脉球瘤〈glomus jugulare tumor〉)内的扰动血流(湍流)。客观耳鸣还可能是颅内压增高的早期症候。它可能是颅底静脉组织受压产生的湍流引起的,但在其他神经病征下,此征常被掩匿不显。

主观耳鸣(subjectve tinnitus)可在听觉系统任何部位发生。最常报道的耳鸣是金属性脆鸣声、蜂鸣声、吹风声、喘鸣声,其次如怪异叮当声、爆裂声、无节奏搏动声等。任何人在安静室内潜心谛听,几乎都能听到音频中度的低弱金属铃响样耳鸣。持续性较强的耳鸣,听力测试有耳聋迹象,在传导性和感觉神经性耳聋时都能见到。耳硬化时的耳鸣,常为吼鸣或嘶嘶作响,而 Ménière 综合征时的耳鸣强度常随时间的推移而有很大变异,有时亦可为吼鸣或叮当声。听神经损害时的耳鸣常为高音调和钟鸣样。听力测试和脑干诱发反应有助于传导器、耳蜗和听神经损害的鉴别。无耳聋迹象的耳鸣也偶见,持续时间不一,很多

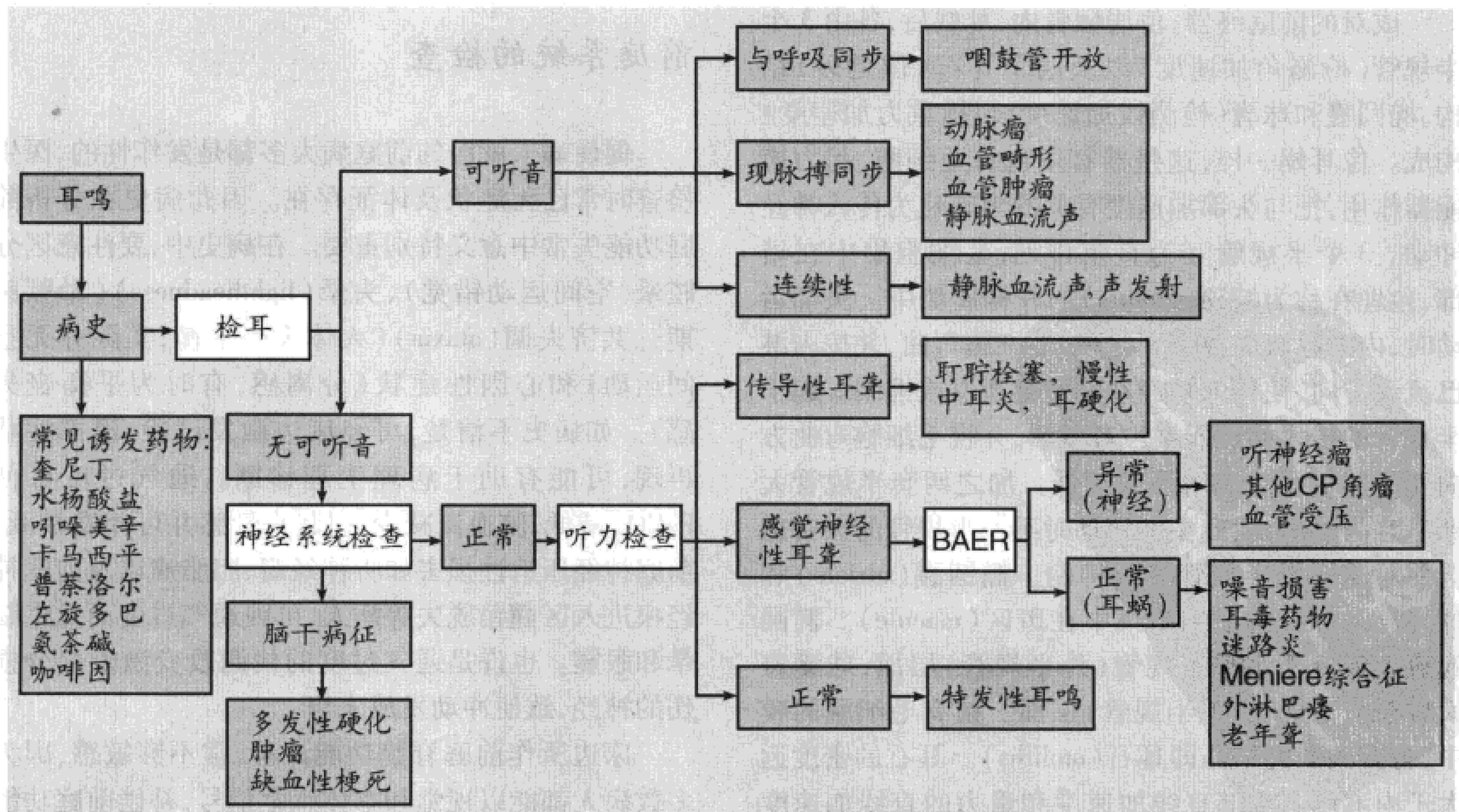


图 470-2 耳鸣的检查。BAER = 脑干听觉诱发反应;CP(角) = 小脑桥脑(角)。

人都未发现其他病变。

治疗

耳鸣病人通过深入交谈结合有关体检和实验室检查，并在此基础上，给予宽慰、解说，大多都能从中受益。慢性焦虑和抑郁都是耳鸣加剧的常见因素，应予治疗。既有耳聋又有耳鸣的病人，佩戴助听器可能改善耳鸣，因为外界声音放大，可使耳鸣得到有效掩盖。这种机制也许可以解释经常见到摘除外耳道耵聍、改善听力后，耳鸣也随之好转的情况。同样，附着在鼓膜的耵聍，亦可由于对传导系统的局部机械性影响而引起耳鸣。常在试图入睡时苦于耳鸣骚扰的病人，可在床边置一编程调频收音机，以乐声掩盖耳鸣，入睡后即可自行终止。注意了解病人服药史，如有可能，应考虑建立一段无药期。有些病人注意到咖啡因、乙醇和烟碱能使耳鸣加剧，而在停用这些药物后，耳鸣即大为减轻。

平衡－前庭系统

前庭系统的解剖和生理

成对的前庭终器，位居颞骨内，耳蜗后，各由3个半规管（检测角加速度）以及两个耳石（位觉砂）结构、椭圆囊和球囊（检测线加速度，包括重力加速度）构成。像耳蜗一样，这些器官里也有毛细胞，起力换能器作用，把与头部加速度有关的力转化为传入神经冲动。3个半规管互为直角排列，毛细胞集中在嵴部，包埋在称为嵴顶（cupula）的胶样质块中。头部运动时，内淋巴流向或离开嵴顶，毛细胞弯曲，并按内淋巴流动方向，使传入神经冲动受到激发或抑制。起于半规管的传入神经能被声音激活，并视毛细胞弯曲方向而使其基线活动增强或减低。加之两套半规管大致是互为镜像，因此头部转动时某一半规管的兴奋也会使对侧同类半规管受到抑制。椭圆囊（utricle）和球囊（saccule）的毛细胞集中在斑区（macule）。椭圆囊斑大致位于水平半规管（外半规管）层面，球囊斑大致在前半规管（上半规管）层面。植有毛细胞的膜中，含有碳酸钙结晶即耳石（otoliths）。耳石的密度远大于内淋巴。头部直线加速度和重力的直线加速度一起，使耳石膜变形，从而使下方毛细胞弯曲，调整毛细胞基部传入神经末梢的活动。

前庭传入神经的细胞体在前庭神经节（Scarpa's ganglion）内。神经纤维在第Ⅷ脑神经前庭部行进，延续至听神经部。来自不同感受器官的纤维，最后在髓后交接处止于不同的前庭核。与小脑很多部位还有直接联系，最突出的是绒球小结叶（flocculonodular lobe），即所谓前庭小脑（vestibular cerebellum）。脑干传出纤维经前庭神经至半规管和斑中毛细胞，为抑制性纤维，而且像耳蜗传出纤维一样，也能对脑关注的输入信号起强化作用。二级神经元从前庭核发出重要联系至对侧前庭核、小脑、脊髓运动神经元、脑干中自主神经核和动眼系统神经核，后者对临床医师检查最为重要。前庭核发出的纤维，还经脑干和丘脑上行，到达两侧大脑皮质。

前庭通路内损害定位

中枢和外周前庭器都能引起眩晕（vertigo）。一般说来，外周性眩晕更重，更易伴有听力丧失和耳鸣，并常引起恶心呕吐。外周性眩晕时的眼球震颤（nystagmus），常可因凝视而抑制。中枢性眩晕一般不像外周性眩晕那样重，常伴有中枢神经系统其他病征，其眼震也不能因凝视而制止，并常以轻度或无眩晕时最为突出。

前庭系统的检查

促使病人就医的前庭病大多都是发作性的，医生检查时常已无症状及体征存在。因此病史在分析前庭功能失常中意义特别重要。在病史中，要注意区分眩晕（空间运动错觉）、头晕（lightheadness）（晕厥前期）、共济失调（ataxia）（人体失去平衡，实际并无空间运动）和心因性症状（分离感，有时为平衡丧失感）。如病史不清楚，可经床边激发试验，模拟症状再现，可能有助于病理生理诊断。通气过度可使 $PaCO_2$ 减低，脑血流减少，引起头晕感并可伴发晕厥。前庭神经压迫性损害如听神经瘤、胆脂瘤以及前庭神经根进入区髓鞘脱失等病人，可因通气过度而发生眩晕和眼震。也许是通气过度的代谢改变激发部分损伤的神经，致使冲动发放失当。

床边所作前庭脊髓功能试验，常不够敏感，因为多数病人都能以视觉和本体感觉信号，补偿前庭功能的缺失。急性一侧外周性前庭损害的病人，可能误指

(past point)或倒向损害侧,但不出数日,平衡即可恢复正常。两侧外周性前庭功能丧失的病人,代偿较难,Romberg 和跟步试验(tandem walking test)时常发现有一定程度平衡失常,特别是闭目时。

利用洋娃娃眼和冲头试验,可在床边测试前庭-眼反射。神志敏锐的人,水平位前后转头时引起的代偿性水平位眼动,有赖于视觉和前庭系统。洋娃娃眼试验(doll's-eye test)是检查昏迷病人前庭功能的试验,因为这样的病人已不能产生跟踪或矫正性快速眼动,因此共轭性代偿眼动反射的频率范围比平稳跟随眼动系统(smooth pursuit system)高得多,因此利用冲头试验,可在床边对前庭功能作出定性检查。即把握病人头部,先向一侧再向另侧做短促高速小幅度活动。患者注视检查者鼻,检查者注意矫正性眼扫视的出现,这是代偿性慢相眼动失常的信号。

冷热试验(caloric test)是以非生理性刺激,造成两侧温差,诱导水平半规管内淋巴流动和水平眼震。冷刺激时,最近中耳的内淋巴柱因密度增高而下降,使嵴顶与椭圆囊偏离(偏离壶腹流动,ampullofugal flow),引起水平眼震,快相是偏离耳刺激侧的。热刺激作用与此相反,内淋巴流向壶腹,眼震亦趋向耳刺激侧(记忆性;即"冷反热同"或"COWS"〈cold opposite, warm same〉)。由于冰水(约0℃)简便易获,故可用于床边冷热试验。要使水平半规管进入垂直面,患者须仰卧并将头前倾30度,灌入冰水1～3 mL,即可诱发眼震,持续约1分钟。眼震非对称时间>20%,提示损害在反应减低侧。冰水冷热试验,对昏迷病人眼动通路完整性的检查甚为实用。此时冰水只能诱导向刺激侧的强直性偏斜。

病理性前庭性眼震的检查,应包括对自发性和位置性眼震的追索(表466-3)。由于固视能抑制外周性前庭损害引起的前庭性眼震,故固视障碍(如用+30 Fewnzel 镜片)可使检查的阳性率提高。根据眼震持续时间,可将位置性眼震分为两大类,即静止性和阵发性。诱导静止性位置性眼震的方法是让病人缓慢进入仰卧位,再做右侧继以左侧卧位。此型位置性眼震,在保持该体位期间,可以一直保持下去。但因外周和中枢性前庭损害时都能发生方向改变型和方向固定型静止性位置性眼震,因此它们的存在只能表明前庭某处功能失常。但是像自发性眼震一样,固视不能抑制,伴有脑干功能失常时,亦可提示为中枢性损害。

由端坐迅速仰卧头向左、向中或向右倒(即所谓 Dix-Hallpike 试验),稍经延搁,即可诱导出阵发性位置性眼震,开始眼震频率很快,但很快(不出30秒至1分钟)即消失。最常见的一种阵发性位置性眼震即良性阵发性位置性眼震(benign paroxysmal positional nystagmus),一般要经3～10秒潜伏期后出现,持续时间很少>30秒。眼震都是扭转性的,眼球上极向地搏动。通常只在头倒向某一方位时最为突出,当病人恢复坐位时,又会出现一阵方向相反的眼震。另一重要特征是:开始进入体位时的严重眩晕和眼震,可因反复采取该位而迅速消失(致疲性)。良性阵发性位置性眼震是后半规管内游离性漂浮碎屑所致。

记录眼动的眼震电图(electronystagmography)能对生理和病理性眼震作出精确的定量记录。规范的眼震电图(ENG)检查包括:(1)视觉眼控试验(扫视、平稳跟随眼动和视动性眼震〈optokinetic nystagmus〉);(2)在固视和暗室中睁眼的情况下,仔细追查病理性眼震;(3)检测诱导性生理性眼震(冷热和旋转)。ENG 有助于前庭损害的鉴定及其在外周和中枢通路中的定位。

"头晕"病人的检查

最重要的是病史,因为它能确定头晕类型(眩晕、头昏、分离感、平衡紊乱)、伴随症状(神经、听觉、心脏、精神性等)、诱发因素(位置改变、外伤、应激、服药等)和诱发病(系统性病毒感染、心脏病、脑血管病)等情况(表470-1)。病史对检查和诊断评估都有

表 470-1

常见类型头晕的症状、机制和诊断检查

头晕类型	症状	机制	检查重点
眩晕	旋转(外界运动),倾斜感,酒醉样	前庭紧张性活动失衡	听觉和前庭系统
晕厥前期	头晕,头昏	全脑血流减少	心血管系统
心理生理性	身心分离,体内旋转(外界静止)	感觉信号中枢性整合障碍	精神检查
平衡失调	平衡丧失,两足不稳	前庭脊髓、本体、小脑或运动功能丧失	神经系统检查

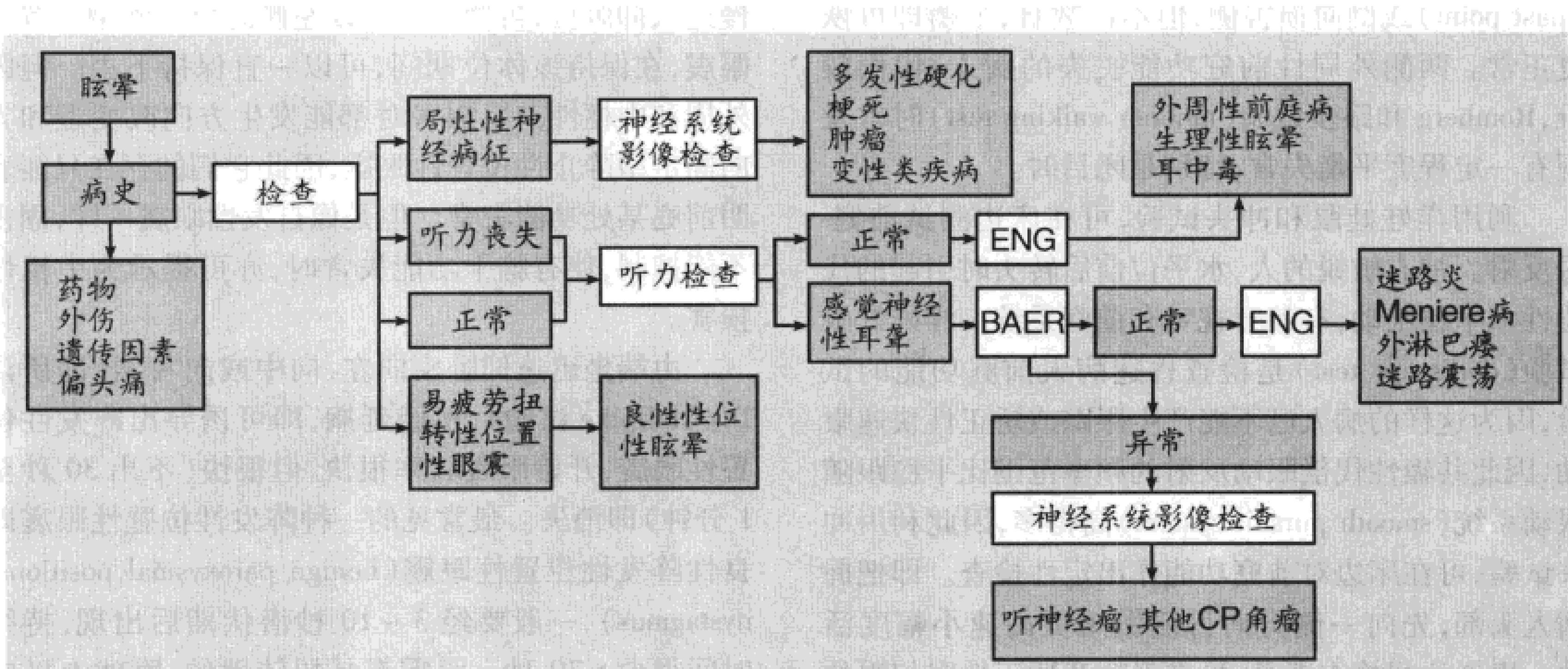


图 470-3 眩晕的检查。BAER = 脑干听觉诱发反应;CP(角) = 小脑桥脑(角);ENG = 眼震电描记术。

提示作用。如发现局灶性神经病征,则神经影像检查常能作出特异诊断。如只有眩晕而无局灶性神经症候,则听力测定和眼震电图有助于迷路及第 8 脑神经损害的定位。如为通气过度综合征和急性焦虑状态,了解病史和体检后亦能确定,从而避免不必要的测试工作。详尽心脏检查(包括 Holter 动态监测)常能发现晕厥即将发生前的病因(第 58 章,第 435 章)。

眩晕的常见病因(图 470-3)

生理性眩晕

生理性眩晕包括**晕动病**(motion sickness)、**宇航病**(space sickness)、**高空眩晕**(height vertigo)等常见障碍。但在这些疾病中,被定为运动幻觉的眩晕实微不足道,或不存在,而自主神经症状则甚突出。高空眩晕时,患者常有急性焦虑和惊恐反应。晕动病和宇航病者的特征是出汗、恶心呕吐、流涎增多、打哈欠、周身违和等反应。胃运动力减低,消化亦受其累,甚至看到或嗅到食物亦感痛苦。通气过度为常见症候,由此所致碳酸过少导致血容量改变,血流留滞于下身,可致体位性低血压和晕厥。长期活动后,回到静止状态时,一种罕见类型的晕动病还会继续下去。如在长期舟船颠簸返回陆地后,仍有摇晃感觉。少数情况下,这样的感觉可能持续数月以至数年,甚至以此而丧失工作能力。何以如此,病因不详。

通过感觉提示,帮助对不同感觉系统所生信号的适应,常能使生理性眩晕得到抑制。如晕动病可因坐在封闭空间和阅读(能使视觉系统得到周围是处于静止状态的错误提示)而加剧,如放眼外观,看到外界的运动,则可使晕动减轻。由于正常人体摇晃感与视觉所见不合而产生的高空眩晕,如取坐位或注视附近某一静止物,常能缓解。

良性位置性眩晕

良性位置性眩晕(BPV)是眩晕最常见病因。患者在体位改变时发生短暂(<1 分钟)眩晕,主要如床上翻身,就寝和起身,弯腰和站直,伸颈仰视(所谓顶棚眩晕)等。发生 BPV 可能由于**头部损伤、病毒性迷路炎和血管闭塞**,也可能是作为孤立性症状而出现的(多数病例),这在老人中尤为多见。正确识别此症的重要性在于:多数病人由简便的床边处置即可治愈。诊断须凭迅速由坐位改为头低位时出现典型易疲劳性阵发性位置性眼震(见上文)。自由漂浮的碳酸钙晶体(正常附着于椭圆斑)误入后半规管长臂,引起 BPV。晶体在重力影响下在内淋巴中移动,使嵴顶移位。阵发性位置性眼震发生在"下耳"后半规管平面,而手术切除病侧后半规管壶腹神经后,位置性眼震即可消失,是符合这种理论的。如病史和体检所见典型,多数病人通过床边简易变位操作,就能从后半规管清除碎屑(图 470-4)。如病史和体检所见

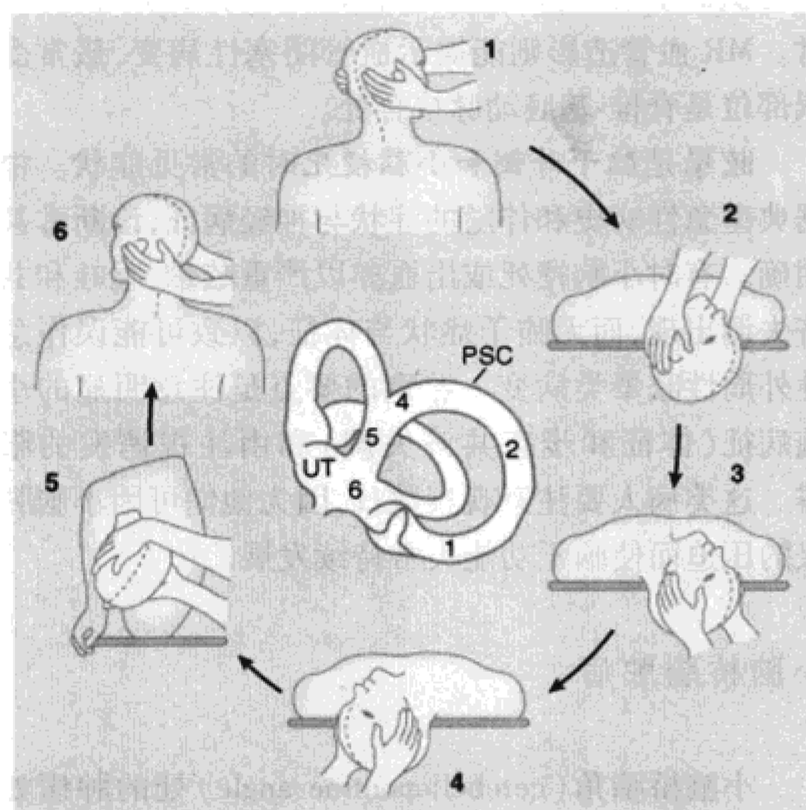


图470-4 右耳良性位置性眩晕治疗手法。治疗左耳时与此相反。后半规管(PSC)中位数字相当于碳酸钙结晶向椭圆囊(UT)移动时各头位的位置。尽快改变每一位置,为颗粒加速。2号和3号位是相同的,只是术者从病人前转至病人后面,以利继续操作。整个过程应反复运行至已无眼震出现时。(此图由科罗拉多大学医学院 Carol A. Foster 医师提供。)

皆不典型,则须与其他病因性眩晕鉴别,颅后窝肿瘤和梗死也能发生位置性眩晕。

急性外周性前庭病(急性迷路炎,前庭神经炎)

急性发生的眩晕和恶心呕吐持续数日,而无听觉及神经症状,对任何年龄组来说,都不失为一最常见临床神经综合征之一。多数患者都能在1~2周内逐渐减轻,但残留的头晕和失衡可能持续数月。很多报告指出在眩晕发生前1~2周,有过上呼吸道病史。此症有时可呈流行性("流行性眩晕"),同一家庭中即可有数人受累,以春季和夏初发生较多。以上情况都提示为病毒性感染,但经努力分离病原体,除偶有带状疱疹感染发现外,终无所获。病理检查显示1支以上前庭神经干萎缩,有时相关感觉器亦显萎缩,可知病变是在前庭神经处,很多病人可能是病毒引起的。皮质激素和抗病毒药虽被推荐于治疗,但迄今疗效仍未得到有充分对照的试验所证实。

MÉNIÈRE 综合征

Ménière 综合征的典型临床表现前已述及。所有眩晕病例中,约10%为此症所致。诊断须凭确切无误的严重发作史和听力检查时由低频开始的听力波动性改变。

偏头痛

眩晕是偏头痛(migraine)的常见症状,可随头痛发生,亦可单另发作,并能由此预示头痛发生日期。儿童所谓良性阵发性眩晕,往往是偏头痛的首先症状。伴随偏头痛的眩晕,发生机制仍未明了,但约1/4病例内耳有过损害。少数发生典型 Ménière 综合征症候。

外伤后眩晕

未发生颞骨骨折的头部袭击后,常发生眩晕、听力丧失和耳鸣,即所谓**迷路震荡**(labyrinthine concussion)。迷路虽在骨性包囊保护中,但精致的迷路膜是易致钝性损伤的,特别是枕骨和乳突区遭受袭击时,更易伤及迷路。颞骨**横行骨折**常通过内耳前庭部,使膜性迷路撕裂,前庭和蜗神经损伤。由此常引起前庭和耳蜗功能完全丧失,约半数病例面神经断损。检查常见**鼓室积血**(hemotympanum),但却很少能见到耳内流血,这是因为鼓膜仍保持完好之故。前已指出,**良性位置性眩晕**也是头部外伤的常见后遗症。冲击噪音(impact noise)、深水潜泳、重体力劳动和未造成骨折的头部钝性损伤,都能引起**卵圆窗和圆窗瘘**。其发生破裂的机制是突发性中耳负压或正压改变,或为脑脊液压突然增加,经蜗导水管(cochlear aqueduct)和内听道传递到内耳。临床上膜迷路破裂能导致突发性眩晕或听力丧失,或二者兼具。若眩晕及听力丧失的发生与气压改变、头部外伤或冲击噪音明显相关,则有必要对中耳进行手术探查。

震荡后综合征

所谓震荡后综合征(postconcussion syndrome)是指头部外伤并引起震荡而发生的一种隐约头晕(偶为眩晕),伴有焦虑、注意力不能集中、头痛、畏光。

当时认为微不足道的轻微头部外伤,有时也会引起性质类似而不很明显的症状。病因不详,但动物研究显示:脑震荡性损伤后,常有多灶性小损害(淤点)发生。

眩晕的其他外周性病因

慢性细菌性耳乳突炎(chronic bacterial otomastoiditis)亦可由于细菌对内耳的直接侵袭或胆脂瘤对迷路的侵蚀而发生眩晕。颞骨放射线检查,即可迅速发现这类病变。正像耳硬化能引起感觉神经性耳聋一样,此症亦可侵害骨迷路而引起眩晕。如听力测试为典型传导性合并感觉神经性耳聋,即可提示此症。有几种损害听觉系统的药物如氨基糖苷类,亦可伤及前庭迷路。患者可有急性眩晕,有时伴有耳聋,如毒性为非对称性,则可发生耳鸣。更常见的情况是进行性对称性前庭功能丧失,引起平衡障碍而非眩晕。遗憾的是很多接受耳毒药物治疗的病人,最初都因卧床不起而未发现前庭功能障碍,直到急性病康复,试图步行时才发现举步不稳,外界似在眼前摇晃(**振动幻视**)。青年病人数周后就能适应迷路衰竭的情况,而老年病人则可能陷于永久性病废境地。患者一般皆无眼震(因为是对称性受累的),但有共济失调。作眼震电图期间进行冷热和旋转试验,可以确定迷路功能是否障碍或缺失。治疗当以预防为上策。如在症状发生之初及时停药,可使病情稳定或好转。

供血不足

椎基底动脉供血不足(vertebrobasilar insufficiency)是老人眩晕的常见病因。但发生眩晕究竟是迷路、脑干还是二者俱有缺血所致,并非都很明确,因为迷路、第Ⅷ脑神经和前庭核的供血都来自基底脊椎循环。**椎基底动脉供血不足**所致眩晕是突发性的,通常持续数分钟,常伴有恶心呕吐。因大脑前动脉其他供血区缺血而伴随的症状还有视幻觉、猝倒(drop attacks)和软弱、内脏感觉、视野缺损、复视、头痛等。这些症状可与眩晕偕发,亦可单独发生。眩晕可以是椎基底动脉供血不足的孤立性始发症状,但如反复发生眩晕而别无其他症状,应想到另一诊断。椎基底动脉供血不足,一般是锁骨下、脊椎和基底动脉粥样硬化引起的,有时则是体位性低血压、Stokes-Adams 发作或颈椎病的机械性压迫所致。脑磁共振成像(MRI)一般正常,因为供血不足是暂时性的,非发作期功能仍可恢复正常。MR 血管造影则能揭示血管闭塞性病变,最常受累部位是脊椎-基底动脉接合处。

眩晕是**脑干外侧和小脑梗死**时的常见症状。根据典型急性病史和伴随的症状与神经病征,诊断常甚明确。有时小脑梗死或出血亦以严重眩晕、呕吐和共济失调出现,而无脑干症状与体征,以致可能误作急性外周性眩晕类病变。鉴别的要点是注意明显的小脑病征(体征和步态共济失调)和由注视诱发的眼震。这类病人要注意观察数日,因为他们可因小脑肿胀的压迫而使脑干功能失常持续发展。

小脑桥脑肿瘤

小脑桥脑角(cerebellopontine angle)处的肿瘤如**听神经瘤、脑膜瘤、表皮囊肿**等,由于生长缓慢,前庭系统能进行调适,因此只是产生隐约的平衡失调感,而非急性眩晕。但有时发作性或位置性眩晕亦可发生在小脑桥脑角肿瘤出现之前。几乎所有病人都有蜗后性听力丧失,这由脑干听诱发反应失常表现最为真切。MRI 加对比,是确诊小脑桥脑角肿瘤的最敏感检查方法。

其他中枢病因性眩晕

急性眩晕可以是**多发性硬化**的首发症状,但急性眩晕的病人中,最终发生多发性硬化的只是很小一部分。多发性硬化时的眩晕常为暂时性,常伴有脑干病的其他神经症候,特别是核间性眼肌麻痹及小脑功能失常。眩晕亦可作为**类感染性脑脊髓炎**(parainfectious encephalomyelitis)的症状而出现,偶亦见于**类感染性多发性脑神经炎**(parainfectious cranial polyneuritis)时,可由伴随的神经病征作出诊断。**膝状神经节疱疹**(geniculate ganglion herpes)即 Ramsay-Hunt 综合征的特征是眩晕、听力丧失及面瘫(有时为耳痛),带状疱疹的典型损害可在神经症征发生之后,出现在外耳道,有些病例在腭上。少数情况下,是在无典型综合征时由带状疱疹引起眩晕的。**肉芽肿性脑膜炎**(granalomatous meningitis)、**软脑膜转移瘤**及大脑或系统性**血管炎**亦可累及第Ⅷ脑神经,而以眩晕为其早期症状。这些病例一般可由脑脊液检查提示诊断。**颞叶癫痫**(temporal lobe epilepsy)病人有时亦可以眩晕为其发作先兆。如别无其他神经症候,眩晕是不会

由于癫痫或大脑半球其他病变引起的。

眩晕的治疗

眩晕的治疗包括特异性、对症性和康复性三大内容。特异性治疗如细菌性或梅毒性迷路炎的抗生素治疗,椎基底动脉供血不足的抗凝疗法,听神经瘤的手术切除等。治疗应尽可能针对内在的基础性病因。但多数病例都是对症治疗与特异疗法并举,或只作对症治疗(如急性外周性前庭病时)。现已发现很多有抗眩晕作用的药物,但确切作用机制多仍未明。所有这些药物都有可能引起令人不快的副作用,具体选用何药或联合用药,当视其已知并发症和眩晕轻重及历时长短而定。长时间发作性严重眩晕,是可能体验到的最令人痛苦的症状之一,患者为此宁愿躺卧在安静的暗室中。具有镇静作用的抗眩晕药如非那根(phenergan)(盐酸异丙嗪, promethazine hydrochloride)25 mg 每日 4 次,可能有助。止吐可用丙氯拉嗪栓剂(prochlorperazine suppositories)(25 mg)。较慢性眩晕性病变时,患者力求保持正常活动,可先用镇静作用较小的抗晕药如美克洛嗪(meclozine)25 mg 每日 4 次或东莨菪碱贴剂(transdermal scopolamine)0.5 mg 3 日 1 次,可获缓解。前庭康复训练意在帮助病人对永久性前庭功能丧失取得代偿。

推荐阅读

Baloh RW. Vestibular neuritis. N Eng J Med, 2003, 250: 1027 – 1032.
前庭神经炎的诊断和治疗评述。

Lockwood AH, Salvi RJ, Burkard RF. Tinnitus. N Eng J Med, 2002, 347: 904 – 910.
耳鸣综述。

Tekin M, Arnos KS, Pandya A. Advances in hereditary deafness. Lancet, 2001, 358: 1082 – 1092.
遗传性耳聋诊断的进展。

Yueh B, Shapiro N, Machean CH, et al. Screening and management of adult hearing loss in primary care: Scientific review. JAMA, 2003, 289: 1976 – 1985.
成人耳聋的筛查和处理。现在很多类型的耳聋已有有效治疗方法。

(王贤才, 郭聚甫 译; 曾汉英, 朱美珍, 强 华 校)



卷 XXVII

皮 肤 病

第 471 章　皮肤的结构和功能(3785)
第 472 章　皮肤检查和皮肤病的诊断途径(3794)
第 473 章　皮肤病治疗原则(3800)
第 474 章　湿疹，光照性皮肤病，丘疹鳞屑(含真菌)性疾病，花纹状红斑(3807)
第 475 章　斑、丘疹、水疱大疱和脓疱病(3814)
第 476 章　荨麻疹，药疹，结节和肿瘤，萎缩性皮肤病(3823)
第 477 章　感染，色素增减，区域性皮肤病学，黑肤损害特点(3833)

第471章
皮肤的结构和功能

David A. Norris

皮肤的主要功能

皮肤(skin)是人体最大的器官,由它构成的坚韧而有弹性的屏障,覆盖人体,保护肌肉和内部结构。外层的表皮(epidermis)来自外胚层,下面的真皮(dermis)来自间充质。皮肤结构因所在部位的不同而有很大差异,包括组成的厚度和来自上皮的特化结构(如毛发,指〈趾〉甲,汗腺,皮脂腺等)。系统性疾病时皮肤也常被累及,还有很多疾病发生部位只限于皮肤。外部刺激如辐射,阳光,毒素,刺激物,变应原,感染性因素等,也常伤及皮肤。

皮肤的重要功能是:

保护作用 表皮中的黑色素(melanin)和抗氧化酶(antioxidant enzymes)保护皮肤免于辐射。厚实的网状真皮既是外伤的屏障,又是内在结构的衬垫。表皮则能抗御磨损和切应力(tangential stress)。角质层(stratum corneum)防止外物进入,在掌、跖增厚以利铺垫和保护。

温度调节 小汗腺的蒸发作用,是调节体温的重要机制。血管舒缩有助于皮内的热交换,在气候寒冷时保存体热,运动后则可散热。

免疫反应 皮肤是免疫反应的最外部分,利用它高度发达的先天和获得性局部免疫反应,起到防御感染、细胞转化和毒素作用。

防止失水 角质层是正常皮肤防止水分经表皮逸失的关键组分。

分泌废物 小汗腺和大汗腺转运废物,还能排出有气味的物质。

感觉 皮肤是最大的感觉器官。皮肤和黏膜都是快感和不快感觉的主要感受部位。

皮肤结构

皮肤由**表皮**和**真皮**两个不同层次构成(图471-1)。皮肤来自两个生发细胞系:外胚层产生表皮,间充质产生真皮。两层在基底膜带(basement membrane zone)接合,称为**基板**(basal lamina)。

表皮是复层鳞状上皮,有几个不同层面的结构和功能。它由称为**桥粒**(desmosomes)的不同黏合结构连在一起(图471-2)。**角质层**是死亡中的表皮,抵御外部微生物和毒素进入,防止水分逸失。**基板**是表皮和真皮蛋白非常复杂的结构,它使表皮接合在真皮上,抵御剪应力(shear stress)。

乳头状真皮(papillary dermis)(真皮乳头层)是胶质性基质,有血管供养表皮。**网状真皮**(reticular dermis)(真皮网状层)是更坚韧的衬垫,保护下方组织,含表皮附属结构。血管和神经也分为乳头层的浅

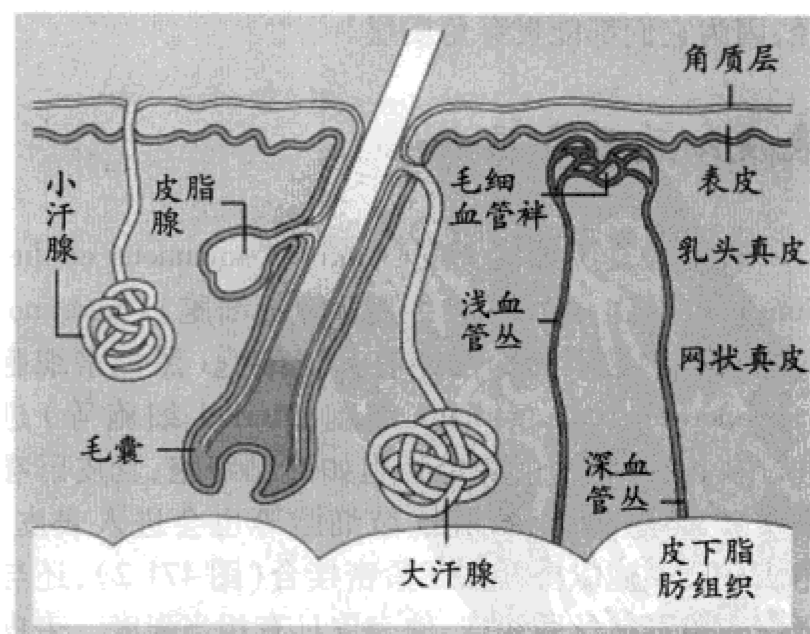


图471-1 皮肤和附属结构。图为表皮及其附件(皮脂腺,汗腺,毛囊)与真皮及皮下脂肪组织的关系。注意角质层屏障破损对这些结构的影响。

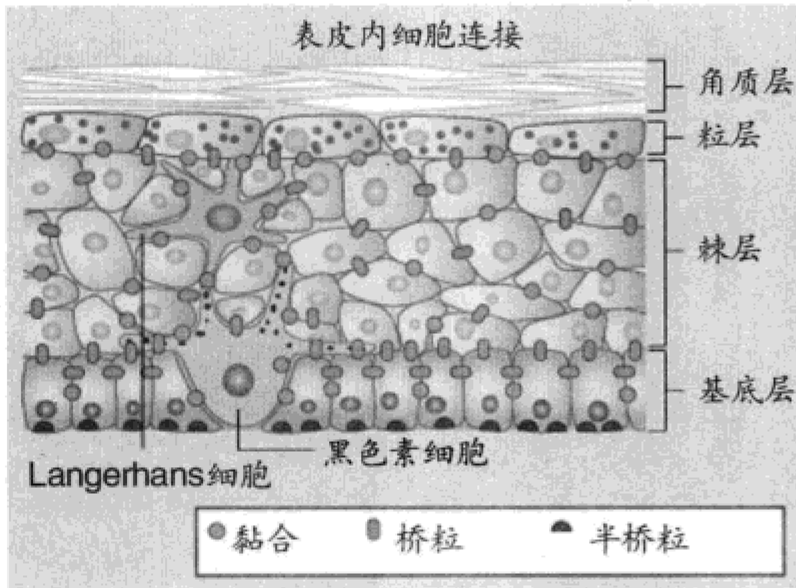


图 471-2 表皮的细胞结合。由表皮的角质形成细胞、黑色素细胞和 Langerhans 细胞形成的连接网,对正常表皮功能至关重要。

从和进入附属结构的深丛。真皮由一层皮下脂肪组织与筋膜和下方肌肉分开,也使皮肤比更深层次的内部结构活动余地更大。

表皮衍生的附属结构(大、小汗腺,皮脂腺,毛囊等)固定在真皮,但能穿越表皮和角质层屏障(图 471-1)。毛囊以上皮细胞、色素细胞和间充质细胞的特化群体控制毛发生长周期。小汗腺分泌的汗液直接通过角质层,大汗腺分泌物则是进入毛囊。皮脂腺则是引流到头皮、面部、胸部、背部、腋窝和腹股沟等处的皮脂毛囊。皮肤有丰富的血管和神经网。血管浅丛通过真皮乳头层复杂的血管袢供应表皮,血管和神经深丛则是供养真皮中的附件。毛囊(连同大汗腺和皮脂腺)与小汗腺是药物在表皮吸收的潜在途径,因为它们都能贯穿角质层。

表皮细胞和表层分化

表皮是复层鳞状上皮(stratified squamous epithelium),主要由角质形成细胞(角朊细胞)(keratinocytes)构成,在不同部位还有其他细胞(黑色素细胞〈melanocytes〉, Langerhans 细胞, Merkel 细胞等)进驻。在各种刺激下,游走细胞如淋巴细胞、真皮巨噬细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞等也会进入表皮。角质形成细胞以桥粒相互紧密接合(图 471-2),还与坚硬的角蛋白丝网相连,使表皮具有相当强度。表皮坚实的基层通过半桥粒(hemidesmosomes)与基膜相连,半桥粒是与角蛋白基网相连的高度机化黏合结构。通过黏着连接(adherens junctions),周邻的角质形成细胞与肌动蛋白微丝网(actin microfilament network)接合在一起。这样的黏合更具可塑性,还与肌动蛋白介导的运动有关。黑色素细胞和 Langerhans 细胞还通过上皮钙黏着蛋白(E-cadherin),与角质形成细胞接合,保持树状结构。

角质形成细胞和表皮分化

表皮分化

表皮分化是一个遗传性程控过程,它使生发层中的增生细胞分化为角质形成细胞,形成 Malpighi 层(棘层)中紧密相连的"棘状"细胞,粒层的死亡中细胞,角质层中的角质细胞(corneocytes)。角质形成细胞在此过程中发生的极大改变,反映它们的不同特征。角质形成细胞又称角朊细胞,这是按其中间产物丝蛋白即角质蛋白(keratin)而命名的,由此形成的难溶性硬丝,使表皮坚韧有力。角蛋白是四聚体,由两个碱性和两个酸性角蛋白构成(基底层是 K5/14,棘层是 K1/10,增生亢进的表皮是 K6/16,掌、跖是 K9/19)。角蛋白性质不一,是人类毛发和指(趾)甲以及其他动物嘴(喙)、蹄和羽毛的主要成分。

表皮内接合是由桥粒和黏着连接形成的。角质形成细胞间的黏着连接,是以细胞表面钙黏着蛋白的同类结合,以及黏着结构在细胞内通过连环蛋白(catenin)与肌动蛋白微丝的结合(图 471-3A)。桥粒是由称为桥粒芯蛋白(desmogleins)和桥粒胶蛋白(desmocolins)的分子构成,与钙黏着蛋白为同源性,通过很多相关蛋白如斑珠蛋白(plakoglobin)和斑菲素蛋白(plakophilin)等,与角蛋白形成黏着结构(图 471-3B)。基底角质形成细胞在半桥粒处与基板接合,半桥粒是特异化的黏着结构,与基细胞角蛋白丝网相连(图 471-3C)。表皮分化的推进,与蛋白表达和功能的特异性改变相关。

表皮层功能

表皮的**生发层**(基层)(germinative 〈basal〉 layer)是细胞增生层。此层因有生长因子和基质分子受体而能抗拒凋亡(细胞编程死亡)(apoptosis)。生发层还能成为游走性上皮舌(migrating epithelial tongue),帮助创口愈合。

棘层(spinous layer)产生的致密角蛋白丝网(角蛋白 1/10),与桥粒相互作用,合成套膜蛋白(外皮蛋白)(involucrin)(此蛋白与粒层中质膜的蛋白交联有

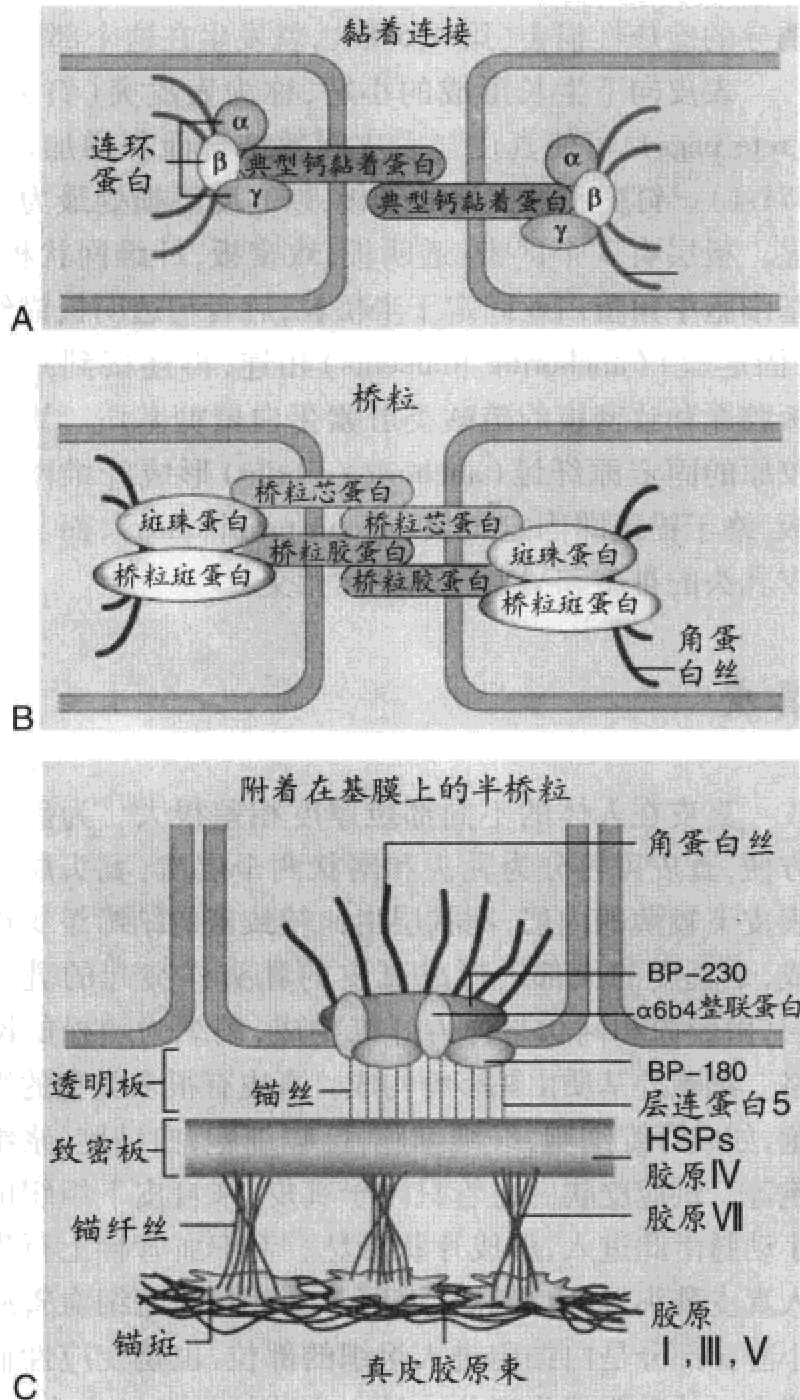


图471-3 表皮重要黏着结构的分子特征以及表皮与真皮的连接。这些结构对保持皮肤正常完整性都是至关重要的。因此如有突变或自身免疫性损害,就会使皮肤功能受到破坏。

关),保护性抗氧化网络(谷胱甘肽还原酶,过氧化氢酶,过氧化物酶),细胞因子,趋化因子,板层体(lamellar bodies),透明角质颗粒(keratohyline granules)等。

粒层细胞进行编程死亡(凋亡)。透明角质颗粒-前丝蛋白活化为丝聚蛋白(filaggrin),诱导角质蛋白交联。小板层体与细胞膜融合,把内容物释放到胞外间隙。套膜蛋白与角蛋白(cornifin)在转谷氨酰胺酶作用下,与胞膜交联,生成厚实的角化外皮。细胞死亡,蛋白合成停止,形成的完整角质细胞,含有交联角蛋白和厚实的角化外皮。

有磷脂层围绕的扁平角化细胞,形成不容通透的***角质层***。虽然此层有非薄的弹性障壁,能保护敏感的细胞不致受到外界的侵扰,但分子仍能通过弥散,进入角化层。外用药实际上主要就是通过这条途径进入人体(第472章)。经过一定时间,浅表的角化细胞在胞外酶降解下脱落。

黑色素细胞

黑色素细胞(melanocytes)是树突细胞,主要功能是合成和分泌黑色素,胚胎期来自神经嵴细胞,发育中一般迁徙至表皮真皮接合处,但也有少数到达真皮。黑色素细胞位于表皮基层,它与角质形成细胞的比例从1:4到1:10不等,视皮内不同部位而异。黑色素细胞的相对数,男女和各族类大致相同,每平方毫米皮肤表面约有黑色素细胞1500个。毛囊内的黑色素细胞是完全分隔开的群体,它们产生毛发色素。因此皮肤颜色的差异,是由这些细胞的活力大小决定的,而不是它们的数量。表皮黑色素细胞通过整联蛋白受体附着在基板上,还通过上皮钙黏着蛋白与周邻角质形成蛋白结合。黑色素是称为**黑素体**(melanosome)的特异细胞器在黑色素细胞内合成的。黑素体转移是由于角质形成细胞主动吞噬黑色素细胞树状突中含黑素体的胞质顶端。接触紫外线,能使黑素体生成加速,向角质形成细胞的转移也随之增多。

黑色素(melanin)是一种复杂的杂聚体,能吸收整个紫外(UV)光谱和可见光谱,也是保护皮肤免遭辐射的主要物质。黑素化(melanization)是一个复杂的生化过程,主要由3个基因控制,即促使酪氨酸氧化为DOPA(3,4-二羟苯丙氨酸)(3,4-dihydroxyphenylalanine)的酪氨酸酶(tyrosinase)(限速环节);酪氨酸酶相关蛋白1(TRP-1);酪氨酸酶相关蛋白2(TRP-2)。控制黑化又是一个复杂的遗传和环境过程。促黑激素(melanocyte-stimulating hormone;MSH)与黑色素细胞上黑皮素-1受体(melanocortin-1 receptor;MC-1R)结合,就是一个重要调控环节。控制黑化的酶进入黑素体,生化改变是在受到保护的细胞器封闭环境中进行的。然后再把整个细胞器转运到角质形成细胞,在细胞核上状若"头盔"。MC-1R的多态性控制3种关键酶的相对数量。TRP-1和TRP-2减少,可使棕黑素(pheomelanin)生成,这是一种光保护作用低的棕红色素,红头发的人就是这种色素,对阳光的保护作用较差,易因光照而老化(photoaging),发生黑色素瘤和非黑色素瘤性皮瘤的风险较高。UV光能把

黑色素细胞转化为恶性黑色素瘤(malignant melanoma),这是最令人生畏的皮肤癌(第209章)。

黑色素细胞是最终分化的细胞,没有干细胞群来恢复毛囊间黑色素细胞。毛囊外根鞘中的黑色素细胞前体群体可以动员来恢复失去的毛囊间黑色素细胞,白癜风(vitiligo)就以这种途径恢复色素。但是黑色素干细胞群据信是在毛囊中,当毛发生长由休止期进入生长期时,由此向毛球补充黑色素细胞。

LANGERHANS 细胞

树状 Langerhans 细胞是表皮中层的重要抗原呈递细胞。皮肤炎症性病变处,这些细胞集结更多,包括变应性情况如接触性皮炎(第474章)时。Langerhans 细胞能游走,具有典型杆状条纹结构,即 Birbeck 颗粒,还有几个重要的免疫细胞表面受体包括 DCI,Ⅱ类组织相容性主复合体(MHC-Ⅱ),C3 受体等。接触性致敏(接触性皮炎)时,Langerhans 细胞内化抗原并加以处理,转移到局部淋巴结,把抗原呈递给原态淋巴细胞(naive lymphocytes)。当皮肤再次接触到该抗原时(激发),Langerhans 细胞再次处理该抗原,并向皮肤或淋巴结中已致敏淋巴细胞呈递。

MERKEL 细胞

Merkel 细胞分散在基底角质形成细胞中,有些区域含量较多。它们常在极为纤细的无髓神经附近或与神经接触,与外周神经纤维末梢形成突触。Merkel 细胞单个存在,也可以集群出现,称为触觉小体(tactile corpuscles)。通过无数桥粒,连接到周邻的上皮细胞上,但是它们的张力丝(tonofilaments)不像角质形成细胞,不集合成束。Merkel 细胞的胞质中,有很多膜结合致密粒,内含儿茶酚胺(catecholamines)。据信 Merkel 细胞能充当调适性机械受体。Merkel 细胞瘤罕见,但也是最令人生畏的皮肤癌之列。

真皮-表皮接合区

真皮-表皮接合(dermal-epidermal junction)是移行区带,上皮基层在此与来自真皮乳头的穿透性深胶原锚(penetrating deep collagenous anchors)相连。它由胶原杆、球状区和交叉蛋白复合体构成,形成的紧密结合,能抵御磨损和切应力。但在皮肤组织中,这里却是最薄弱的环节,冷、热以及免疫和遗传因素诱导的疱疹性损害(第475章),就发生在这个部位。

表皮向下生长形成的小嵴,称为表皮突(钉突)(rete pegs),可使真皮与表皮间的结合面积增加(表471-1)。钉突和被夹持的基板,以高度磨损处最为明显。板层有3个区带:透明板,致密板,纤维网状板。基细胞中角蛋白丝固定于半桥粒,后者与透明板锚丝(固定丝)(anchoring filaments)相连,再连接到致密板胶原和致密板的硫酸类肝素蛋白聚糖基质。Ⅶ型胶原的固定原纤维(anchoring fibrils)形成纤维网状板,终于锚斑即固定斑块(anchiring plaqnes),而与真皮乳头的Ⅲ型和Ⅵ型胶原穿插相交。

真皮

真皮在人体的不同部位厚度相差很大。为叙述方便,真皮可再分为乳头和网状两个层次:乳头层是表皮下较薄的内层,网状层由比较致密的结缔组织构成,是真皮的大部。形成真皮的乳头样突起的乳头层,由胶原和网状与弹力纤维构成,编织为疏松的网络。细胞外基质由黏多糖构成。真皮有很多类型的细胞,如成纤维细胞,纤维细胞,巨噬细胞,白细胞,浆细胞等。供应皮肤的血管只限于真皮,来自皮下组织的小动脉由此进入,形成片状深丛。毛细血管袢上行进入真皮乳头,再由静脉丛返回。血管网的毛细血管后小静脉部分是白细胞进入组织的部位,也是变应性血管炎时的重要损伤靶位。供应皮肤的神经极为丰富,有髓鞘也有无髓鞘纤维。特异化感觉结构如 Pacini

表 471-1

真皮-表皮接合区组成

部位	结构	大分子
基底角质形成细胞质膜	半桥粒	HPAg 230(BPAg 1) BPAg 180(BPAg 2)网蛋白 整联蛋白 a_6B_4 和 a_3B_1
透明板	锚丝	层连蛋白同工型 BPAg 2(部分)
致密板	电子致密带	Ⅵ型胶原 巢蛋白 硫酸类肝素蛋白聚糖
致密板下纤维带	固定原纤维	Ⅶ型胶原
	微原纤维	原纤蛋白1,2
	胶原纤维	Ⅰ,Ⅲ,Ⅵ型胶原
	微线样纤维	联结蛋白

小体(环层小体)和 Meissner 小体(触觉小体),都以手足最为突出。由于全身血量的4%~5%都能贮存在真皮,因此在体温调节中也能起到重要作用。血流进入皮肤,由交感神经纤维调控。

表皮附件

皮脂腺

皮脂腺(sebaceous glands)遍布于除手掌和足底以外的全身所有真皮,进入青春期时,这些腺体大部分都被激活,由它的单一管道,把分泌物送入毛囊腔隙。皮脂腺活动与毛发无关的部位(如阴茎头,唇,小阴唇,眼睑等处),腺体直接开口于皮肤表面。皮脂腺属全浆分泌(holocrine),即整个细胞作为分泌物排出。成熟的细胞内充含甘油三酯,蜡样酯类,角鲨烯(squalene),胆固醇,脂肪酸等,经过变性和分解(坏死);所有碎屑都作为皮脂排出。立毛肌收缩协助这些腺体成分的排出。

小汗腺

汗腺属局部分泌(merocrine),即只把胞质组分排入腺管。小汗腺(eccrine sweat glands)遍布全身,而以掌、跖和头部最为密集。小汗腺数约为300万,神经配置为节后胆碱能性交感纤维。过热时出汗始于前额,再遍及全身各处。小汗腺分泌的水溶液中,氯化钠含量高,还有尿素、尿酸、钾和免疫球蛋白。组织学上汗腺是简单的管状结构,即由盘曲的腺部和直管构成,但后者在进入表皮后,又以螺旋状到达皮肤表面。分泌上皮外层是肌上皮细胞。

大汗腺

大汗腺(apocrine sweat glands)一直也很小,到青春初期才开始增大,有了分泌活动。组织学上由两部分构成,即位于真皮和皮下组织的盘曲的分泌腺和由两层上皮细胞构成的排出直管。顶浆释出可以是分泌也可是排出。分泌是连续过程,排出则是发作性的。排出是确实受到促动时,由肌上皮鞘推动的,它接受肾上腺素能性交感纤维的配置。大汗腺是有气味的腺体,恐惧、性兴奋和其他类型精神紧张时分泌增多。大汗腺分布在腋窝、外生殖器、乳头周围(乳晕皮肤)和会阴等处。眼睑的 Moll 腺(结膜睫毛腺)和耳道耵聍腺,是特化大汗腺。

指(趾)甲

指(趾)甲是由近端生发上皮(甲基质)、角化产物(甲板或甲体)和附着在甲下面的特化上皮(甲床)以及保护性皮袢(近端甲皱襞)等构成的。甲体近端部分的下面,生发细胞聚集,在甲上形成的不透明斑,即甲弧影(lunula)。此影发白,是因为此区的真皮乳头血管较少,而生发层又较厚且不透明。这是甲基质增生处,甲生长即出于此。这些上皮细胞生成后,就高度塞实和角化,但不会脱屑。生长速度是每周约0.5~1.5 mm,但趾甲的生长速度远低于指甲。

毛发

毛囊有3种类型:位于全身大部区域的毫毛囊(vellus hair follicles);位于头皮、须区、腋窝、腹股沟和其他有毛区的终毛囊;位于头皮、面部、须区、背部、腋窝和腹股沟的皮脂毛囊。后者的毛干很小,而皮脂腺则很肥大。头皮和须部的长毛都是终毛。睫毛和眉毛的毛囊也有由局部间质因素决定的特征。毛囊生长受真皮的决定性影响,还以Ⅱ型雄激素受体,接受雄激素的强烈刺激。

毛发是已死的毛干,由角蛋白融合板构成,从表皮表面突出。毛发不是持续生长的,而是带有一定周

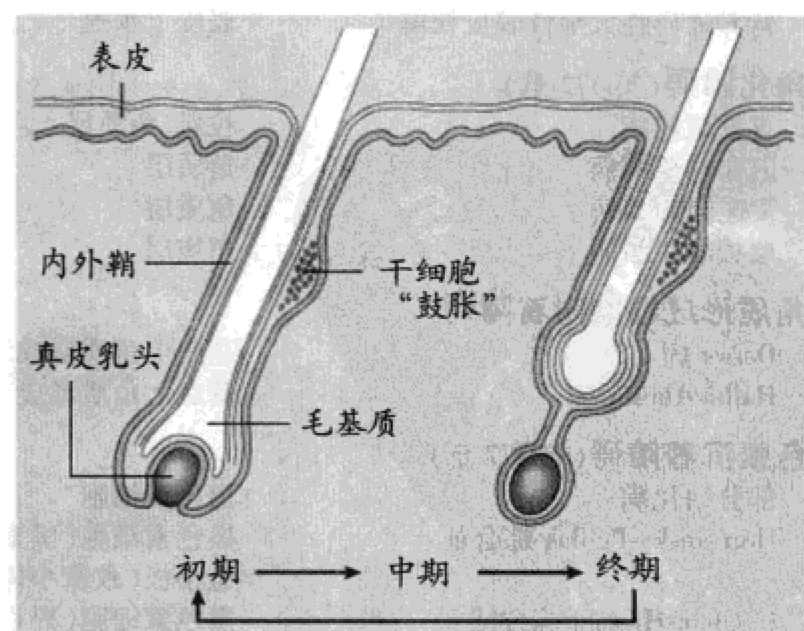


图471-4 毛囊周期。真皮乳头、基质、毛囊鞘和干细胞相互沟通,调控毛发生长期(初期)、退行期(中期)和休止期(终期)的周期性改变。

期性(图471-4)。初期是生长期(anagen),中期是很短的退行期(catagen),此时毛囊退化,生长停止。以后是终期即休止期(telogen)。此期结束时,毛即脱落或很易拔出。脱落的毛发因根部形态而称球棒状发(club hair)。整个毛发周期长短视毛发和所在部位而异。头皮毛发(头发)的生长期可以持续3~10年,而在人体其他部位的毛发,可能短至4个月。妊娠期间,毛囊生长周期可能趋于同步,因此有更多数量的毛囊同时进入休止期,又一起脱落,所以妊娠后期毛发会出现暂时稀疏,即休止期脱发(telogen effluvium)。毛发颜色来自黑色素细胞,这些细胞在毛球紧靠乳头处。乳头区角质形成细胞吞噬色素颗粒,与皮肤里的情况很相像。

毛囊周期是4大组分的同步协作达到的,即毛囊,真皮乳头,毛发基质,根鞘外层,膨胀区干细胞。在生长活跃的初期即生长期,真皮乳头发出的信号使毛发基质保持增生态势。当这些信号停止时,毛囊就进入中期即退化期,毛囊下部的基质和根鞘凋亡,毛囊也进入终期即休止期。当毛囊再次进入初期即生长期时,又由真皮乳头发出信号刺激毛囊膨胀区干细胞,使之移出形成新基质,产生新的毛干,而使旧毛脱落。健康青年的正常毛囊,生长期几达3年,终期约3个月。健康青年人头皮任何时候都有约10%~15%头发是处于生长终期即休止期。

"休止期脱发"是突然转入休止期的,这些头发将在3个月内迅速脱失,不过此时毛囊中已有新发进入生长期。严重系统性疾病后2~3个月和妊娠终止时,就常有这种类型的脱发出现。老年时毛发生长逐渐转为休止期,雄激素性脱发(androgenic alopecia)时更为突出。

表 471-2

皮肤结构和功能的临床相关性:影响表皮和真皮功能的遗传病

疾病	相关细胞	相关基因和蛋白
免疫大疱性病变(第475章)		
寻常天疱疮	角质形成细胞	桥粒芯蛋白3抗体
落叶性天疱疮	角质形成细胞	桥粒芯蛋白1抗体
大疱性类天疱疮	角质形成细胞	BP 180/BP 230抗体
获得性大疱性表皮松解	表皮下水疱	CⅦ抗体
大疱性系统性红斑狼疮	表皮下水疱	CⅦ抗体
机械性大疱性病变(第475章)		
表皮松解性角化过度	基底上角质形成细胞	KI,K10
表皮松解性掌跖角化病	基底上角质形成细胞	K9
单纯性大疱性表皮松解	基底角质形成细胞	K5,K14
交界大疱性表皮松解	表皮下水疱	层连蛋白V
营养障碍性大疱性表皮松解	表皮下水疱	CⅦ
角化障碍(第472章)		
寻常鱼鳞病	粒层,角质层	丝聚蛋白减少/缺失
丑角样鱼鳞病	角质层	K1/K10及丝聚蛋白减少
X连锁鱼鳞病	角质层	类固醇硫酸酶
层板状鱼鳞病	角质层	TGM1(1型转谷氨酰胺酶)
角质形成细胞附着障碍		
Darier病	基底上角质形成细胞	ATP2A2(SERCA2)
Hailey-Hailey病	基底上角质形成细胞	ATP2C1
色素沉着障碍(第477章)		
部分白化病	黑色素细胞	c-kit(干细胞因子受体)
Hermansky-Pudlak综合征	黑色素细胞(黑素体)	HRS-1p
	血小板(致密小体)溶酶体	AP-3衔接子复合体β-3A亚单位
Chédiak-Higashi综合征	黑色素细胞(黑素体)溶酶体	*LYST*基因
白化病	黑色素细胞/黑素体	酪氨酸酶,TRP-1
白癜风	黑色素细胞	胞毒性损害(免疫,化学)

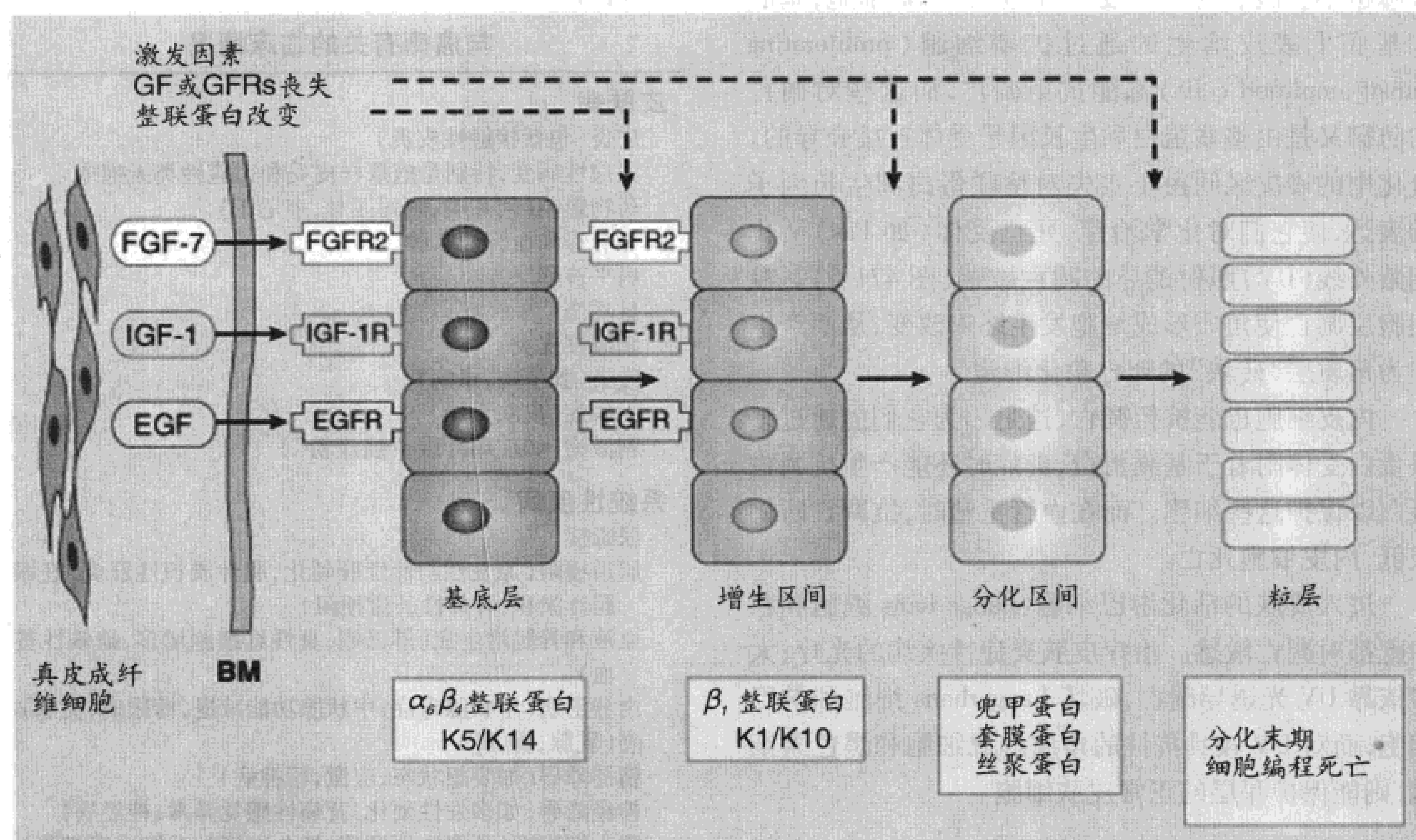


图 471-4 表皮分化。分化由生长因子受体和整联蛋白受体调控,内、外激发因素对表皮凋亡易感性的影响也有调节作用。

皮肤结构和功能的特殊方面

临床相关性

影响真皮和表皮功能的遗传病见表 471-2,并将在以后各章中作更详细讨论。

与皮肤有关的免疫系统

皮肤是免疫反应的最外部分,先天和获得性免疫系统成分都有充分发育(第 41 章)。角质层屏障虽被皮肤附属组织如毛发和汗腺所破坏,但先天性免疫反应和防御网络能抑制这些部位的感染。皮肤又是细胞、寄生虫和病毒的主要入侵部位,也是肿瘤的重要诱导部位,所有这些过程,都受发育良好的获得性免疫反应的影响。皮肤含有几组抗原呈递细胞的群体,包括表皮 Langerhans 细胞等。T 细胞是由皮肤特异性归巢受体(homing receptors)如皮肤淋巴细胞抗原作用而来到皮肤的。

皮肤生而俱有的免疫系统包括巨噬细胞,树突细胞,中性粒细胞,还有大量细胞因子(如白介素-1〈IL-1〉和肿瘤坏死因子-α〈TNF-α〉)以及趋化因子的表皮网络。皮肤还有很多针对外来微生物的受体(CD14,托尔类受体〈Toll-like receptors〉,甘露醇受体),防卫素及其他抗菌蛋白,以及对乳头层真皮中补体有强化和抑制作用的网络。

皮肤的获得性免疫系统包括由特化树突细胞(Langerhans 细胞)加真皮树突细胞构成的表皮网络。皮肤淋巴细胞抗原(CLA)促使淋巴细胞开赴皮肤。皮肤都能充分地进行 Th1 和 Th2 反应,但皮肤炎症性病变大多是 Th2 反应。毛囊可能是免疫特惠部位,因为它没有 1 类 MHC。

皮肤细胞凋亡的控制

细胞凋亡(apoptosis)是表皮细胞分化周期的正常部分。在粒层,由转谷氨酰胺酶推动的套膜蛋白(表皮蛋白)交联,促使角化外皮的生成,它就是特化凋亡性外皮。与其他凋亡细胞不同,角质细胞是不被

吞噬也不会破裂的。表皮干细胞,黑色素细胞,基底和基底上表皮增生的通过扩增细胞(proliferating transit-amplified cells)都能抗拒凋亡,而这些对凋亡的防御又是由整联蛋白和生长因子受体连接介导的。分化中的表皮区间由于丧失对整联蛋白和生长因子的表达,使它们对化学治疗、死亡受体(如 Fas)活化和紫外线(UV)照射诱导的凋亡敏感(图 471-5)。粒细胞层凋亡使角质形成细胞发生终末改变,从而产生作为角质层"砖块"的死亡角化细胞。

内皮细胞也能抗拒凋亡,这是因为它们能通过整联蛋白受体附着于基膜蛋白,炎症时还能产生抗凋亡蛋白以保护这些细胞。而在血管重塑时,抗凋亡防御减低,内皮细胞死亡。

进入皮肤的活化淋巴细胞、Langerhans 细胞和粒细胞都对凋亡敏感。治疗皮肤炎症性疾病的光疗,大多依靠 UV 光诱导凋亡,破坏 Langerhans 细胞和淋巴细胞,而对 UV 较具抗性的角质形成细胞和黑色素细胞,则能保护深层的正常皮肤细胞。

紫外照射和皮肤

皮肤对阳光照射诱导的损害,特别易感。可见光和紫外(UV)光进入皮肤,能引起重要生物学效应。有些效应如对维生素 D 的光激活作用是有利的,但大多数效应都是损伤性的。

皮肤对 UV 光也有一些天然防御作用。首先,作为杂聚合体的黑素,可使黑色素细胞转化为角质形成细胞,对基底角质形成细胞应有抵御 UV 光的保护作用。其次,抗氧化酶如过氧化氢酶,过氧化物酶,硫氧化还原蛋白(thioredoxin),超氧化物歧化酶(superoxide dismutase)等,能保护干细胞,防止氧化构成的损害。巨噬细胞在 UV 照射下进入表皮,清理损伤的细胞。UV 照射还促使 Langerhans 细胞离开表皮,向局部淋巴结中 T 细胞呈递抗体。最后,角质形成细胞也在 UV 照射下产生大量 IL-1 和 TNF-α,还以复杂的拮抗物和诱骗受体系统,缓冲表皮细胞因子诱导的损害。

虽然具有这些防御措施,UV 照射仍能伤害角质形成细胞,诱发癌变。UV 照射损伤还能诱导局部和系统免疫抑制,而在红斑狼疮之类疾病时,凋亡的角质形成细胞和自体抗原被呈递给淋巴细胞,还能诱导自身免疫。

表 471-3

与瘙痒有关的临床情况

皮肤病
皮炎(包括接触性皮炎)
大疱性病变,特别是疱疹样皮炎和大疱性类天疱疮
药物影响(阿片类,阿司匹林,奎尼丁)
荨麻疹和血管性水肿
扁平苔藓
日晒伤
脂溢性皮炎
侵染(如疥疮,虱病)
干燥症(皮肤干燥)
刺激物(如玻璃纤维,"瘙痒粉")
系统性疾病
尿毒症
胆道梗阻(原发性胆汁性肝硬化,胆汁淤积性肝炎,妊娠胆汁淤积,肝外性肝道梗阻)
血液和骨髓增生症(淋巴瘤,真性红细胞增多,缺铁性贫血)
内分泌病(甲状腺毒症,甲状腺功能减退,糖尿病,类癌)
癌(乳腺,胃,肺)
精神障碍(如妄想状态,应激,精神病)
神经障碍(如多发性硬化,背痛性感觉异常,神经病)
肥大细胞病(色素性荨麻疹,持久斑疹性毛细血管扩张)

瘙痒

瘙痒和疼痛都由无髓 C 纤维传递。估计受体就是表皮和真皮中的游离神经末梢。诱导瘙痒的化合物很多:胺类(组胺和 5-羟色胺),蛋白酶(木瓜蛋白酶〈papain〉,激肽释放酶〈kallikrein〉,胰蛋白酶〈trypsin〉),神经肽(P 物质,血管活性肠多肽,降钙素基因相关肽〈calcitonin gene-related peptide〉),二十烷类(eicosanoids),阿片,细胞因子(生长因子),嗜酸性粒细胞和血小板产物等。它们中间,很多都是作为肥大细胞脱粒剂而作用的。组胺是肥大细胞的主要致痒物,但可能也要涉及其他介质。瘙痒是很多皮肤病和系统性疾病的常见症状(表 471-3)。

瘙痒是临床经常面对的问题,治疗常不满意。要取得长期效果,必须针对内在皮肤或系统性疾病进行治疗。抑制肥大细胞产物作用的药物(H_1 或 H_2 阻滞性抗组胺剂,抗白三烯剂)以及抑制肥大细胞脱颗粒的药物(磷酸二酯酶抑制剂),口服都能收效。由神经肽类引起的瘙痒,可以辣椒辣素(capsaicin)脱敏抑制。阿片拮抗剂阻断中枢性阿片受体,则能抑制因用阿片类药物而发生的瘙痒。UV 照射治疗肾衰竭时的顽固瘙痒有效。

创口愈合

多数人的创口主要发生在皮肤,也是动物和人类创伤研究时的很好模型。创口愈合是一个复杂过程,包括3个连续阶段:炎症,增生和组织形成,组织重塑。创口闭合后组织重塑(tissue remodeling)延续数周甚至数月,成纤维细胞在真皮、血管和基膜重塑中都起关键作用。

血管异常(动脉供血不足,静脉淤积,微血管病等)是创口愈合不良的常见原因。对慢性感染和营养不良病人来说,创口愈合不良也是严重问题。广泛性皮肤病特别是机械性大疱或免疫大疱性病变如大疱性表皮松解(epidermolysis bullosa)或天疱疮(pemphigus)时,创口愈合也有缺陷。这些情况下促使创口愈合,主要是必须关注血管病的修复和矫治,消除组织水肿,应用生长因子以促使血管生成和角质形成细胞迁徙,还可应用抗生素以减轻局部感染(第23章)。

推荐阅读

Fuchs E, Raghavan S. Getting under the skin of epidermal morphogenesis. Nat Rev Genet, 2002, 3: 199 - 209.
复习表皮及其主要附件毛囊发育和分化的分子调控。

Pulkkinen L, Ringpfeil F, Uitto J. Progress in heritable skin diseases: Molecular basis and clinical implications. J Am Acad Dermotol, 2002, 47: 91 - 104.
控制皮肤结构和功能的基因特异性突变及其临床意义。

Yosipovitch G, Greaves MW, Schmelz M. Itch. Lancet, 2003, 361: 690 - 694.
复习瘙痒的病理生理、诊断和治疗。

(王贤才,米小霞 译;宁敏磊,强华 校)



第 472 章

皮肤检查和皮肤病的诊断途径

Cheryl Armstrong

皮肤检查是了解病情的重要一步。学习如何检查皮肤，如何做出皮肤病的诊断，内科医生就能更好地关注急需治疗的损害，或为病人的系统性健康状况提供重要信息。有些损害虽说医学意义不大，但却可因事关美容而使病人深为关注。

作为与外界接触的界面，皮肤是一个具有机械、生化、免疫和神经等多样特性的器官系统，既能为个体提供信息，也能起到保护作用。在内外因素作用下，皮肤还有作出细胞和非细胞性反应的巨大能力，由此引起的改变，就是以后要讨论的障碍或疾病。皮肤的物理检查既能提供皮肤也能反映系统性疾病的信息，有时甚至在其他方面尚无症状发生时，已能据此诊断出严重内科病。

皮肤病往往是病人和医生都能直接目击的。举例来说，病人不但能感受到野葛(poison ivy)所致变应性接触性皮炎反应的瘙痒和不适，也能看到身上的疱疹和结痂性皮肤损害。新损害的出现和已有损害的突然改变，都会引起病人或其家属的情绪反应。医生要学会以周密和系统的诊疗方法，观察同一皮疹性损害，作出特异性可治诊断。

病史和体检

皮肤病医师对了解皮肤病史和检查大多是同时进行的。最富成效的检查，应在有适当装备的诊室里进行：要有检查床，有充分天然光和人工荧光照明，有检查长袍供病人穿用，还要有便于检查前后充分洗手的上下水装置。如果是通过窗户自然采光，要注意在诊断室内保护病人的隐私。检查隆起的皮肤损害，须用能移动的聚焦人工光束和放大镜，斜照皮肤。很多皮肤病专家更愿以 1:1 不放大的方法检查一切损害，但也有人对某些类型损害更愿放大检查，以确定形态学特征。像盘状红斑狼疮(第 280 章)和与基底细胞癌有关的毛细血管扩张(第 209 章，第 476 章)，可能还是放大时更易看到。检查时让病人换上长袍，可以在裸露皮肤特定部位的同时，其他部位仍能得到覆盖，这样会使病人在检查时感到舒适些。

每次皮肤检查或操作时，都要注意防范传染病。医师以肥皂和温水洗手，防止病人病原微生物的蔓延。检查完整皮肤无需戴手套。如果是接触不完整的皮肤表面，就应戴手套。由于乳胶能增加医疗情况下变应性的发生，因此所有病人都应选用非乳胶手套。检查完成或接触口腔或生殖区后，手套就应弃去。

每个新病人一般都应检查全身皮肤，以对色素性损害作出评估，确定是否存在任何严重损害，虽然这样做的收获，尚未从有关资料中得到证实(第 11 章)。过去几十年中，鳞状细胞癌、基底细胞癌和皮肤黑色素瘤的发生率一直都在增加，全身皮肤检查是诊断早期可治损害的机会，也给病人提供自己发生皮癌危险因素的教育。对新发或复发恶性损害风险高的病人，以后每 3～12 月可再安排一次全身皮肤检查(第 209 章)，低危病人的复查次数就可减少，如 1～3 年 1 次。

很多皮肤病医师是按以下顺序，检查皮肤：面部(额，眼睑，唇，耳，鼻，颊，颏)，颈，头皮和头发，背，胸，腹，手(包括手掌和指甲)，下肢，足(包括足底和足趾)。患者脱去内衣，换上舒适的长袍。有些皮肤病医师先在病人坐位时完成部分检查，再请病人在检查床上仰卧，继续其他检查。目的是既要充分看到皮肤，每次裸露的皮肤范围，又不会使他(她)感到不适。

注意皮肤基本特征如皮肤色素沉着，皮肤充盈度，皮肤异常色素(黄疸，苍白)，裸露区光照损害度等，这些情况对收集病史和以后进一步检查都很重要。例如皮肤有轻度色素沉着、手和面部有光照损害迹象的病人，要注意了解本人和家属过去皮癌史，还要注意检查全身皮肤，是否有病人自己未注意到的癌前

或为潜在恶性的损害。又如皮肤颜色异常发黄(黄疸;第149章)的病人,应了解已知有何内科病,检查是否有与该病相关的其他皮肤病征,并做必要检验。

触摸损害和损害周围皮肤,常很有启发。像损害的硬度,与下方皮肤的活动度,波动性,压缩性等,都有助于对损害的了解。Darier 征是指皮肤损害摩擦后出现荨麻疹性风团和潮红反应,见于含有大量肥大细胞的损害(如色素性荨麻疹),这是肥大细胞机械性脱颗粒,释放组胺所致。Nikolsky 征是推动、摩擦或旋转大疱性损害附近的正常皮肤,能出现湿润、闪亮的缺损,这是表皮细胞未能很好黏合时的典型表现(天疱疮,中毒性表皮坏死等)。

在对损害进行视诊和触诊后,又可收集到更多病史资料,并对皮肤进行更深入的检查,同时了解损害已存在多久,估计损害最初是何时出现的;有何感觉(瘙痒,叮螫样,压痛,疼痛等);从损害初现以来,有何改变。了解过去是否有过类似损害,发展情况如何,也常有帮助。了解用药史的重要性在于:无论系统还是局部用药,都能引起很多皮肤病,或使皮肤病加剧。同样重要的是,了解病人尝试作过哪些治疗,因为很多治疗都能改变损害的本来面貌。

过去病史要了解曾患哪些大病,除皮肤病外,还要特别关注可能造成免疫缺陷状态的疾病,家族中须确定是否有已知遗传性皮肤病存在,特别是要注意了解有关特应性(异位性)皮炎(atopic dermatitis)、枯草热和哮喘(特应性)等个人史和家族史。所有病人都要问到有关恶性黑色素瘤和非黑色素瘤性皮癌的个人和家族史。社会和职业史对特定皮肤损害也有重要提示,因为很多损害都与职业和娱乐活动有关。旅游史方面,是否有过阳光、热、冷等遭遇经历,是否有过寄生虫侵染等,也很有用。由于精神应激也能使很多皮肤病加剧,因此了解焦虑和应激的总体水平,近期应激状况等,也有帮助。

看过有关损害后,再对全身皮肤作一系统检查,常有帮助。注意观察病人在诊察室中的活动,也很重要。很多病人认为不应搔抓损害,告诉医生损害虽痒,但他并未搔抓。但直接观察已发现:就是与医生交谈期间,也在不时搔抓、摩擦。这样就能把原发损害改变为继发损害。

黑色素瘤高危病人,必须进行最全面的皮肤检查,通常应由皮肤病医师进行。相片(常规或数码)和痣分布图都可用于一段时间里损害改变的评估,判断有无需予切除的新损害发生。检查头皮时,可用吹风机吹开头发。妇女要注意唇内外皮肤,有无色素性损害。皮肤综合检查也是对病人进行皮肤自查教育的很好机会,检查须包括裸露和非裸露区,包括臀部、大腿后侧和腓肠等部位。

临床特征

根据皮肤损害或皮疹的4大特征,可以进行诊断

表 472-1

描述单个皮肤损害的术语

术语	定义	举例
皮肤原发损害:最初病理改变		
斑	皮肤颜色的局限性改变,比周围皮肤发红,损害直径 <1.0 cm	日光斑 外伤性紫癜
斑片	皮肤颜色的局限性改变,比周围皮肤发红,损害直径 >1.0 cm	咖啡牛奶斑 白癜风
丘疹	实体或囊性隆起,直径 <1.0 cm	痤疮 发疹性黄瘤
结节	实体或囊性隆起,直径 >1.0 cm 但 <2.0 cm	皮肤纤维瘤
肿物	实体或囊性隆起,直径 >2.0 cm	毛囊囊肿
斑块	直径 >1.0 cm 的隆起性损害	银屑病
鳞屑	角化表皮细胞的干燥落片,在皮肤表面形成的鳞片	鱼鳞病
风团	皮肤的局限性平顶硬实隆起,边缘清晰可见,并能触及	荨麻疹
水疱	局限性隆起损害,内含清晰浆液或血性液体,直径 <1 cm	接触性皮炎 单纯疱疹
大疱	局限性隆起损害,内含清晰浆液或血性液体,直径 >2 cm	大疱性类天疱疮
脓疱	含脓性渗出液的疱疹	毛囊炎
萎缩	皮肤表面凹陷,下方表皮和真皮成分丧失	硬化性萎缩性癣
糜烂	皮肤表面凹陷,表皮各层或部分缺失	烧伤
溃疡	皮肤表面凹陷,整个表皮和至少部分真皮成分缺失 可能为继发损害	大疱破裂 深脓疱病 痤疮丘疹剥脱
皮肤继发损害:外部因素影响所致,如原发损害的搔抓、感染或愈合		
苔藓化	皮肤干燥、皮革样增厚,皮肤标志凸显	慢性湿疹
瘢痕	前驱性破坏性病变造成的隆起或凹陷区,为真皮或皮下组织纤维化所致	创口愈合
裂隙	皮肤的线样深裂,穿越表皮	外伤性湿疹
结痂	皮肤表面已风干的血清、血液、皮脂或脓性渗出物	湿疹急性或继发性感染

表 472-2

某些皮肤病的好发部位

皮肤分布	皮肤病
长期接触阳光(面,颈,手,臂)	光化性角化病,基底细胞癌,鳞状细胞癌
胸中部,肩,耳垂	瘢痕疙瘩
四肢伸侧,臀裂,脐	银屑病
肘窝,腘窝	异位性皮炎
小腿前面	可触紫癜,胫前黏液水肿,糖尿病脂质渐进性坏死,结节性红斑
腋窝和腹股沟	化脓性汗腺炎
颈后和背	毛囊炎
趾间和足缘	足癣
指间和腕	疥疮
掌跖	二期梅毒,多形性红斑

分类,进而作出确切诊断。这4项特征是:(1)单个损害的形态学表现;(2)损害在体表的分布;(3)损害排列情况;(4)损害数量。这些情况还能使医生确定损害是原发还是继发的。原发损害是指损害仍为最初的病理改变,继发损害则已受到外部因素如搔抓、感染等影响。有经验的皮肤病医师根据这些描述资料,甚至在见到病人前,就能作出诊断。

损害形态

单个损害的形态学表现可按以下情况描述(表472-1):(1)损害低平还是高出皮肤表面,或为凹陷性的;(2)损害大小(范围);(3)实体还是含有液体;(4)损害颜色(与病人正常皮肤比较)。描述角质层和真皮或皮下组织的改变,也有一些形态学术语,如银屑病斑块的角质层可为银白色,贴附紧密,看上去像是云母,即**云母样鳞屑**(micaceous scale)。另一常见形态学特征是注意单个损害是一种还是多种形态,所有单一形态的损害,形态、大小、颜色和质地都相同吗?有些病变如发疹性黄瘤(eruptive xanthoma),几乎都是单一形态的丘疹;有些病损如痤疮,则更易以多形性损害出现,可能是岁月改变,也可能是基本病变本身的可变性。

损害分布

很多皮肤病常累及特定皮肤表面(表472-2)。有些病例的分布形式与我们对该病发生机制的认识是一致的,如痤疮(acne)性损害出现在皮脂腺含量最

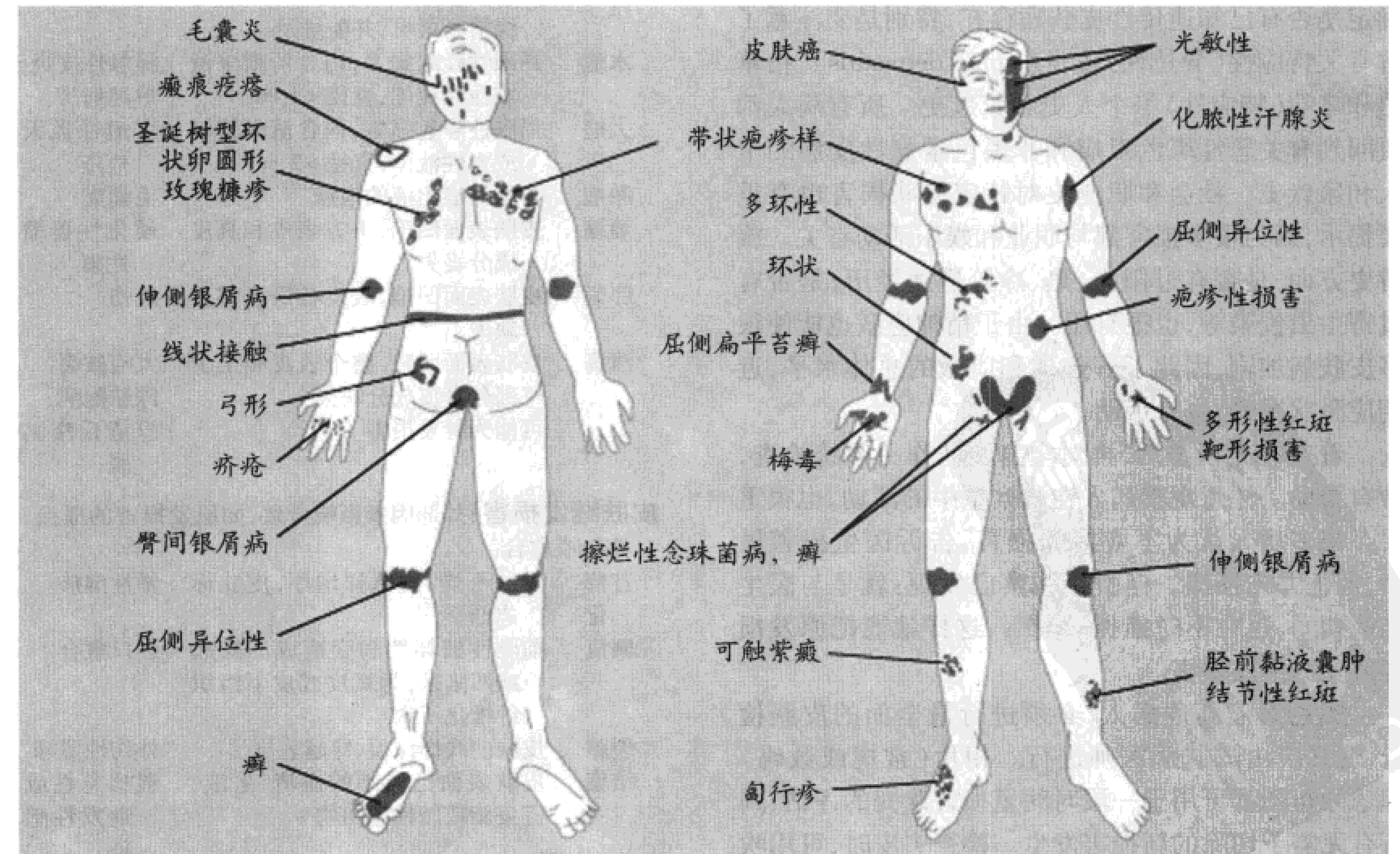


图 472-1 原发和继发性皮肤损害的外观及区域性诊断提示。

表 472-3

皮肤损害的排列布局

排列类型	皮肤病举例
簇集性	单纯疱疹
群集性	扁平苔藓
	环状肉芽肿
	疱疹样皮炎
线状	变应性接触性皮炎
	局限性硬皮病(硬斑病)
	表皮痣
	Koebner 型银屑病
环状,无鳞屑	二期梅毒
	红斑狼疮
	荨麻疹
	Hansen 病(麻风)
环状,有鳞屑	皮肤藓菌病
	玫瑰糠疹
	离心性环状红斑
融合	银屑病
	过敏性药疹
	病毒性发疹病
	荨麻疹

多的地区,而皮脂腺已知是与痤疮发生有关的。有些皮肤病与日照有关,因此只见于阳光裸露区(如红斑性狼疮,光毒性药疹等)。直接由病人摆弄引起的皮肤病,只见于病人手能到达的地区(如肩后,但不包括背中部)。

分布形式虽然从发生机制来说,所知甚少,但对诊断却大有帮助(图 472-1)。像银屑病常对称性累及头皮,四肢伸侧(肘,膝,胫前),脐,臀裂,指甲等处(彩页 11 图 472-2;第 474 章)。当然银屑病损害也能累及全身体表,但注意它的常见分布格局,是能引导体检和协助正确诊断的。与此相反,异位性皮炎(第 474 章)则常累及四肢屈面(肘窝,腘窝),腕,乳头,眼睑等处。

注意检查口腔和生殖器区黏膜。扁平苔藓(lichen planus;第 474 章)是丘疹鳞屑性皮肤病,常累及腕(掌侧),胫前,颊黏膜,阴茎体。扁平苔藓时的口腔和生殖器损害可无症状,因此病史不能代替周密的体检。

损害排列

几个损害排列的相互关系,对诊断极有启示。常用于描述损害相互关系的术语有簇集性,群集性,线状,带状疱疹样,环状,融合性等(表 472-3)。簇集性损害相互分布在数毫米内,在红斑基础上簇集的疱疹性损害,常称"疱疹样",因为这是单纯疱疹的典型排列形式(图 472-3;第 369 章,第 475 章)。群集性损害是在身体的同一部位出现,如肩或肘。线样即排列类似几何线条,可见于体表任何部位。有一种线状排列称为 Koeber 现象,见于特定皮肤病时,如外伤后发生新损害的银屑病。线状损害常见于变应性接触性皮炎,如果致病抗原刷过时引起的皮炎是线状的。野葛(毒漆树)(poison oak)类植物刷过皮肤,就常出现此型损

表 472-4

以形态学表现为基础的主要皮肤病分类

类别	临床形态	本组疾病举例
湿疹性皮炎	红斑,丘疹,疱疹,苔藓化,细鳞屑,抓痕,结痂	接触性皮炎,异位性皮炎,淤积性皮炎,光照性皮炎,剥脱性皮炎
斑丘疹性皮疹	斑,红斑,丘疹	病毒疹,药物过敏反应,Kawasaki 病,血管炎性,紫癜性皮疹
丘疹鳞屑性皮病	丘疹,斑块,红斑并有鳞屑	银屑病,Reiter 综合征,二期梅毒,蕈样真菌病,玫瑰糠疹,扁平苔藓,脂溢性皮炎,鱼鳞病
疱疹大疱性病变	疱疹,大疱,红斑	单纯疱疹和带状疱疹,手-足-口病,昆虫叮螫,大疱性脓疱病,烫伤样皮肤综合征,天疱疮,大疱性类天疱疮,疱疹样皮炎,迟发性皮肤卟啉病,多形性红斑
脓疱病	脓疱,囊肿,红斑	红色寻常痤疮,脓疱性银屑病,毛囊炎
荨麻疹和蜂窝织炎	风团和图形,隆起性红斑,鳞屑	荨麻疹,离心性环状红斑和丹毒
小结性损害	小结和肿块,有时伴有糜烂和溃疡	良性和恶性肿瘤:基底细胞癌,鳞状细胞癌,类风湿小结,黄瘤
毛细管扩张,萎缩性瘢痕性溃疡性病变	萎缩性硬化性毛细血管扩张,溃疡性改变	结缔组织病,放射性皮炎,硬化萎缩性苔藓,血管供血不足(动脉,静脉),坏疽性脓皮病
黑色素过多和过少	皮肤黑素沉积过多或过少	黑棘皮病,咖啡牛奶斑,白癜风,结节性硬化,着色性干皮病,黄褐斑,雀斑

表 472-5

皮肤病的检验诊断

诊断试验	取材	指征	所见
门诊试验			
氢氧化钾制片镜检	鳞屑或脓疱刮屑	有鳞屑或脓疱存在	菌丝或假菌丝证明癣菌或酵母菌样感染
革兰染色镜检	脓疱或大疱刮屑	有脓疱或大疱存在	革兰阳性或阴性细菌
Tzanck 染色镜检	疱疹基底刮屑	有疱疹存在	圆形多核角质形成细胞证明疱疹病毒感染
油封镜检	隧道基底或非剥脱性丘疹刮屑	有隧道或瘙痒性丘疹存在	螨或卵证明疥螨侵染
外送试验			
钻取活检	皮肤麻醉,以钻取活检器钻得皮芯送检	疑为恶性损害(如 BCC,SCC)或为性质待查的皮肤炎症性损害	镜下表皮、真皮和皮下组织改变
刮削或剪除活检	麻醉后,以突出皮肤表面的整个或部分损害送检	隆起的损害被疑为癌(如 BCC 或 SCC),或性质不明的隆起损害	镜下表皮、真皮、皮下组织改变及标本中整个损害结构

BCC = 基底细胞癌;SCC = 鳞状细胞癌。

害(彩页 11 图 472-4)。带状疱疹样排列一般是指按脊神经皮区(dermatome)分布的单侧皮肤损害;带状疱疹(第 367 章,第 475 章)就是此型损害布局的典型。环状损害是中心清晰的圆或卵圆形区,损害常较小。最后,几乎所有类型的损害都能融合,即单个损害相互融合。融合性损害在皮肤表面常为环形或图案性(第 474 章)。

损害数量

在极端情况下,皮疹几乎可覆盖 100% 体表,而在另一极端下,可能只有一两个损害出现。有些疾病损害总量很有特色。如结核样型麻风(tuberculoid leprosy)时全身体表损害数不到 5 个。有些病变如环状肉芽肿(granuloma annulare)则是另一种情况,损害数可能少到几个,或多至成百上千。有时损害数能提示病情轻重,如广泛性银屑病时。对损害数的大致估计如"两侧胫前和腕部分布 50 以上平顶丘疹"或"两肘 8 ~ 10 个橙黄色丘疹",对医师的正确诊断也是很有启迪的。

主要分类

仔细确定皮肤损害的临床特征后,就能根据这些情况,把皮肤病纳入某一大类中。只要能确定损害形态、分布、排列和数量等临床特征,就能把它归入到某一类别,而使鉴别诊断范围大为缩小(表 472-4)。

诊断试验

经过适当鉴别诊断,就能由诊断试验来进一步缩小鉴别诊断范围,确定最终诊断(表 472-5)。如氢氧化钾鳞屑和脓疱制片,镜下检查菌丝和假菌丝,证明皮肤癣菌感染或酵母菌感染的存在(彩页 11 图 472-5;第 474 章)。脓疱或大疱革兰染色镜检,确定有无细菌存在,或损害是否为无菌性(第 475 章)。疱疹



图 472-8 皮肤活检方法。

基底Tzanck制片是检查有无证明疱疹病毒感染的圆形多核角质形成细胞(彩页11图472-6;第475章)。隧道底部或瘙痒性丘疹皮肤括屑油固制片检查疥螨或卵,则可印证疥螨侵染(彩页11图472-7;第406章)。

疑为感染时,常须对脓疱、大疱或脓肿拭样培养。其上如有结痂,应先揭除,再为取样。皮肤表面的鳞屑也应送做真菌培养,以增加皮肤癣菌感染的检出机会,特别是涉及指(趾)甲时。疑为细菌性蜂窝织炎时,可以皮肤活检的真皮组织送做培养,或在该处注入无菌盐水,再以抽吸液送培养。诊断深部真菌和分枝杆菌感染,一般是由活检取得组织,再在适当温度条件下送作培养。

皮肤活检对炎症性皮疹等损害都能适用,诊断存疑时,活检必不可少(图472-7)。所谓活检,也可用于皮肤良性损害如疣和皮赘的手术切除。很多皮肤病专家对皮肤一切切除组织都一概送作组织学检查。

任何有基底细胞癌和鳞状细胞癌特征的损害,都须活检(第209章,第476章)。疑为癌症的损害且须作活检的临床指征是:损害不愈合,增大,易出血,或自成溃疡。光化性角皮病(actinic keratoses)被认为是癌前损害,一般不经活检即予治疗。对突出皮肤表面的非黑色素瘤损害,常用的活检法是剪断(用剪)或刮削(用刀片)。如整个损害都能切除,可考虑切除活检。

对皮肤炎症性损害,一般取样要到皮下脂肪,以对炎症过程作出准确评估。为此直径3~4 mm的钻取活检器即甚适用,可以钻取的组织芯送检。如有多个损害,注意要在不影响美容的区域取样,因为钻取活检处会留下瘢痕,当然选择也要是确有代表性的损害,未因搔抓、感染或苔藓化而异化。钻取活检的创口,缝上一两针愈合最好,但也可不缝,由肉芽愈合。有些皮肤炎症性病变,特别是大疱性损害,因有典型自体抗体沉积,活检取样可作直接免疫荧光法检查。但这样的检查须在专门皮肤病理实验室进行。

有恶性黑色素瘤临床特征的损害,活检取样方法极为重要。首先,由于只有一次机会取样送检,因此要求得最大限度的准确诊断。第二,取样不当的活检,将无法对病人的转移风险作出评估。疑为恶性黑色素瘤时,应作椭圆形切除活检,还须以整个损害送检,正常皮肤边缘不包括在活检组织中。不要以刮削法活检,因为它不能对损害的整个深度进行组织学鉴定。须知损害厚度仍然是评估恶性损害的最可靠指标,也是制定辅助疗法时必须参照的因素(第209章,第476章)。也不要作钻取活检,因为它不能为皮肤病理专家提供损害的完整组织学结构。如果皮肤的色素性损害临床特征高度提示恶性黑色素瘤,一般应先安排皮肤专家会诊,而不是先做活检,以取得最准确的组织学资料,引导临床治疗。

推荐阅读

Du Vivier A. Atlas of Clinical Dermatology. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone. 2002, pp 1 - 22.
临床皮肤病图谱。

Swartz M. The skin. In Textbook of Physical Diagnosis: History and Examination. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001; pp 123 - 178.
物理诊断教科书中有关皮肤病患者诊断途径的论述,以临床图片和组织学图解互为对照。

(王贯才,米小霞 译;宁敏磊,强华 校)

第 473 章
皮肤病治疗原则

Victoria P. Werth

皮肤病治疗的目的是以毒性最小和最具特异性的方法，改善皮肤情况。由于很多疗法和药物都能直接用于皮肤，因此局部治疗选项对很多皮肤病的治疗来说都是很有吸引力的。但是很多疾病都需系统治疗，特别是皮肤受累很广或局部治疗不能使病情获得改善时。治疗是通过改善皮肤屏障作用，清除鳞屑，改变皮肤炎症，改变血流量，提供抗微生物作用，或作用于增生中细胞等而收到效果的。

局部治疗原则

浸泡和敷料

水或生理盐水浸泡或湿敷，对很多皮肤病都有好处，如对溃疡就能促使表皮愈合，痂皮脱落。浸润纱布贴敷患区每日数次，每次 15～30 分钟，要注意不让纱布干燥和粘连。如果发生粘连，应先浸泡，再来揭除。强防腐剂皆不宜用，因为对细胞都有毒性。水的漩涡作用有利清创。皮肤大面积受累时，药浴即甚适宜，可用能使瘙痒和炎症减轻的药物。增湿剂（moisturizers）保持皮肤上层水分的最佳时机，是在浸浴或淋浴后立即敷用。

由湿到干的敷料（wet-to-dry dressings），很少需用，除非是亟须剧烈清创（débridement）的治疗初期。但在清创后持续应用，就会伤害创口，推迟愈合。当然，让创口在湿润中愈合也很不错，抗生素外用制剂如“多孢素”（Polysporin）或“菌邦”（Bactroban），“凡士林”（Vaseline）浸润纱布或封闭性水胶体敷料等，即可达此目的。但是清创酶则尚无证据表明有何效益。包括弹力敷料（如“COBAN”）的 Unna 多层糊靴，可使局部水肿减轻，促使创口愈合。多孢素、凡士林纱布或封闭性敷料就置其下，不仅适用于急性创口，对慢性静脉炎、糖尿病和压迫性溃疡，也很有利。封闭性湿敷是把纱布浸润后，外覆不透膜，适用于需要浸软保温的创面。皮肤代用品和角质形成细胞等生物敷料，适用于滞不愈合的创口。血小板生长因子已获准用于糖尿病溃疡，对创口愈合也有轻度促进作用。

局部用药

局部用药是把活性药物与防腐剂、乳化剂和适当基质或赋形剂调和在一起。系统性吸收因人而异，也与用药部位和赋形剂有关。局部用药在发炎而较薄的皮区吸收更快。基质可以是**粉剂**（powder），它能促使干燥，减轻擦烂区的浸软；也可用**洗剂**（lotion），它是水包油悬剂；**溶液**（solution）则含水、乙醇和乙二醇，但不含油；**凝胶**（gels）在室温下为固体，但接触皮肤即可融化；**乳膏**（霜剂）（cream）是水包油乳剂，水分蒸发后，留下薄层油膜；**软膏**（ointment）是油剂（如凡士林）与少量水分结合，封闭性更强，故能增加药物的吸收，但外观油腻性也更甚；**糊剂**（paste）是粉剂与软膏的混合；还有**喷雾剂**（spray）等。洗剂、溶液和凝胶的透入性不如软膏，但用于毛发区如头皮的治疗非常适宜，因为这样的皮区如用油脂性药物会使人不适。乳剂（霜剂）的油性低于软膏，故可用于面部、腹股沟和擦烂区。软膏用于干燥而有鳞屑的损害如湿疹、银屑病等更为有效，对皮肤厚实的掌、跖也很适宜，但不宜用于感染和擦烂区。选用哪种基质，应视皮肤情况和部位而定。浸渗胶布（impregnated tapes）是另一种用药方法，能封闭和保护皮肤，免于外界影响。

抗炎药

糖皮质素

局部应用糖皮质激素(topical glucocorticoids)有血管收缩、增生、免疫抑制和抗炎症等作用。糖皮质激素可按缩血管作用和临床试验功效的大小,分为不同类别(表473-1)。这些药物一般都是每日用药2次。副作用有皮肤萎缩,毛细血管扩张,紫癜,斑纹,皮肤局部感染(如毛囊炎,癣,念珠菌病等),色素过少,多毛征,用药范围大时可能发生系统性肾上腺功能抑制(用药达全身面积20%时就有可能发生);眼周用药,还可能发生青光眼。氟化激素用于薄皮区(如面部,腹股沟,阴囊等处)更易发生副作用;面部长期用药,可致面部皮炎,痤疮,以及一种红色痤疮样皮疹(酒渣鼻),停用激素时,常更加剧。有些皮肤病激素治疗收效较好,激素药效强弱的选择,必须根据病情和部位(表473-2)。1类超强药物只限严重皮肤病时,疗程一般不可超过2周。接受这些强效药物的病人,要多作随访,注意是否需以强效激素局部应用,继续治疗。面部使用任何氟化类固醇制剂,诊断都须确切无误,并只限于用药范围和时间。糖皮质素还可

表473-1

部分外用激素的药效分级

	通　　名
超强	丙酸氯倍他索("Temovate"①软膏和乳膏);丙酸倍他米松("Diprolene"①乳膏和油膏);双醋二氟拉松("Psorcon"①油膏),丙酸卤倍他索(halobetasol propionate)("Ultravate"①软膏)
高效	安西奈德,糠酸莫米松油膏;双醋二氟拉松("Florone"①软膏);哈西奈德0.1%乳膏;去羟米松;曲安奈德;双醋二氟拉松软膏和乳膏;丙酸倍他米松("Diprosone"①);苯甲酸和戊酸倍他米松
中效	丙酸氟替卡松,糠酸莫米松乳膏;哈西奈德0.025%油膏;曲安奈德0.1%乳膏和洗剂;氟轻松0.2%,0.025%,0.01%乳膏,0.025%软膏,0.5%溶液;戊酸氢化可的松0.2%软膏和乳膏;丙酸阿克米松0.05%软膏;丙酸倍他米松0.05%洗剂;丁酸氢化可的松0.1%乳膏;苯甲酸倍他米松0.025%乳膏;戊酸倍他米松0.1%乳膏,0.05%洗剂;新戊酸氟米松0.03%乳膏;地奈德(丙缩强羟龙)0.05%乳膏
弱效	氢化可的松1%乳膏

①注册商标名。

表473-2

糖皮质激素的临床局部应用

超强和高效制品	斑块性和掌跖银屑病,扁平苔藓,出汗不良性湿疹,慢性单纯性苔藓,环状肉芽肿,结节病
中效制品	皮炎:变应性,接触性,异位性;神经性皮炎
弱效制品	擦烂,肛门瘙痒,脂溢性皮炎

注人病损内,提高药物发送量,此法治疗常用于痤疮囊肿,肥大性瘢痕,瘢痕疙瘩(keloids),单个斑秃(alopecia areata),环状肉芽肿,盘状和脂膜炎红斑狼疮,银屑病,慢性单纯性苔藓等。最常用的是曲安奈德(triamcinolone acetonide),其次是长效己曲安奈德(triamcinolone hexacetonide)。要注意正确把握稀释度,如面部是2.5 mg/mL,他处可用5 mg/mL,以防局部皮肤萎缩。

系统性糖皮质素亦可用于急性和慢性皮肤病,但由于众所周知的副作用(第31章),还以尽量不用或少用为宜。常需系统应用激素的急性皮肤病如严重接触性皮炎,包括毒葛,光照性皮炎,严重异位性皮炎,急性荨麻疹等。很多皮肤病如银屑病和湿疹,常在抽减激素用量时加剧。因此这些病人最好不用激素。激素剂量须视病种和病情轻重,因人制宜。有些药物如免疫抑制剂能减少激素用量,有些病人可以此减少激素的长期应用。

非类固醇抗炎药

银屑病

焦油(tars)和蒽林(anthralin)都可用于银屑病。焦油最常与紫外线B(UVB)合用,这是Goeckerman法的部分。焦油亦可用作香波(shampoos)和沐浴油,治疗脂溢和银屑病。蒽林是合成羟蒽酮(hydroxyanthrone),抑制角质形成细胞增生。本品染色,可能有刺激性,但不失为一有效治疗(第474章)。

卡泊三醇

卡泊三醇(calcipotriol)是维生素D衍生物,对皮肤有抗增生和免疫调节作用。每周用量>100 g时,可能发生血钙过高,故不宜用于广泛性损害。每日用药2次,对薄皮区可能有刺激性,约需6~8周收效。

维甲酸类

维甲酸类(retinoids)是一组包括维生素A及其衍生物的化合物,通过几种不同类型的受体而收效,受体-药物复合体作用于其他调节蛋白而影响到生长因子,癌基因,角蛋白,转谷氨酰胺酶(transglutaminases)等。维甲酸类影响细胞生长,分化,形态发生;抑制肿瘤生成和恶性细胞生长;还有免疫调节作用,改变细胞内聚力(cohesion)。

外用维甲酸类包括一切反式维甲酸(tretinoin, retin A),已获准用于痤疮("Retin-A")和光照老化(photoaging)("Renova" 0.05%乳膏),还可用于色素过多,激素性萎缩,以及早期牵张标志。维甲酸("Tretinoin")已有乳膏(0.025%,0.05%,0.1%),凝胶(0.01%,0.025%),溶液(0.05%)等制品。阿达帕啉(adapalene; Differin)0.1%凝胶和他扎罗汀(tazarotene; Tazorac)皆已用于痤疮。他扎罗汀还已用于银屑病,常与局部激素合用,减少刺激。维甲酸类外用也有刺激,病情改善前,常先加剧。但仍应规律用于损害好发部位,以求得改善。减少干燥作用,可能须用增湿剂。

常用于皮肤病系统治疗的维甲酸类有异维甲酸(isotretinoin; Accutane),阿维甲(acitretin),他格瑞汀(Targretin)等,用处很多,但最常用的是异维甲酸治疗囊肿性和聚合性痤疮,阿维甲用于严重银屑病(特别是脓皮病型和化脓型),他格瑞汀则用于皮肤T细胞性淋巴瘤。异维甲酸和阿维甲还用于几种类型鱼鳞病和红斑狼疮的治疗。系统性应用维甲酸类副作用很多,包括致畸性(teratogenicity),唇炎,脱发,头痛,血脂增高,肝酶失常,椎骨增生,肌腱和韧带钙化,骨质疏松,以及他格瑞汀治疗时的中枢性甲状腺功能减退等。患者一定不能怀孕,因此育龄妇女服用维甲酸时必须加强监护。痤疮治疗应只限于毒性较小疗法治疗无效的囊肿性痤疮。这类病人以每日0.5~1 mg/kg剂量治疗4~5月,85%~90%病例都能治愈。

抗疟药

氨基喹啉类药物有氯喹(chloroquine),羟氯喹(hydroxychloroquine),米帕林(阿的平)(quinacrine)等,对炎症前期细胞因子的产生,DNA复制,趋化作用等,都有抑制作用,可用于结缔组织病,多形性光照性皮疹,结节病,迟发性皮肤卟啉病,硬化类疾病,血管炎等。副作用有腹泻,头痛,激惹,精神病,皮肤色素异常等,视网膜病也偶见。氯喹剂量如在3.5 mg/(kg·d)或以下,羟氯喹如在6.5 mg/(kg·d)或以下,视网膜病实罕有之。单药治疗收效不大时,羟氯喹或氯喹与米帕林合用,常能收效。但羟氯喹不可与氯喹合用,因可使发生网膜病的风险叠加。

氨苯砜

氨苯砜(dapsone)是砜剂,抑制中性粒细胞(可能还有嗜酸性粒细胞)对趋化刺激的反应,可用于疱疹样皮炎,皮肤血管炎,坏疽性脓皮病,大疱性红斑狼疮,Behcet病,自身免疫大疱性疾病等。副作用有溶血,高铁血红蛋白血症(methemoglobinemia),末梢神经病,粒细胞缺乏等,偶有肝炎、发热、皮疹的过敏综合征。用药前须检测葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)水平,但G-6-PD正常病人,用达每日100~200 mg治疗量后血红蛋白水平下降2 g/dL的情况,也不少见。

沙利度胺

沙利度胺(thalidomide)的强烈抗炎作用可能由于对肿瘤坏死因子(TNF)-α的抑制。对循环中白细胞的黏着分子也有饰变作用。近来本品已较易获得,但因是严重致畸剂,患者必须接受严格控制生育,并严加监护。沙利度胺对皮肤严重红斑狼疮,麻风性结节性红斑,口疮,Behcet病,光化性痒疹(actinic prurigo),慢性移植物抗宿主病,以及其他炎症性皮病等,都有效验。除致畸作用外,主要副作用还有末梢神经病,便秘,镇静等,闭经亦偶见。

金制剂

金制剂肌肉注射,单药治疗寻常天疱疮有效。初次试验量后,金总量须用至400~600 mg,才能制止水疱形成;每周可用50 mg。

秋水仙碱

秋水仙碱(colchicine)常用量0.6 mg每日2次,治疗白细胞破裂性血管炎(leukocytoclastic vasculitis)和Behcet病。这样小的口服量,主要副作用是腹泻。

抗微生物药

抗菌药

抗生素外用,可用于与微生物感染有关的浅表皮肤病如痤疮,毛囊炎,以及皮肤创伤与溃疡等。还能用于减轻中性粒细胞趋化性及其他抗炎机制。现有外用溶液,凝胶,药拭,软膏等剂型(视药品而异),抗生素有红霉素,克林霉素,四环素,甲硝唑等。杆菌肽(bacitracin)和多孢素(Polysporin)软膏一般用于创口,但可能引起接触性过敏。新霉素发生变态反应的很多,故不应用。莫匹罗星(mupirocin)对葡萄球菌和链球菌皆极有效,葡萄球菌带菌者为鼻内应用。系统性抗生素如青霉素类,头孢菌素类,红霉素等,可用于软组织感染如脓疱病,毛囊炎,疖肿,痈,蜂窝织炎,深脓疱病(臁疮),丹毒,手术后创口感染,坏死性筋膜炎等。治疗痤疮,酒渣鼻,口周皮炎等,可用四环素,多西环素,米诺环素等。喹诺酮类如环丙沙星可用于革兰阴性软组织感染。

抗真菌药

外用抗真菌药可用于皮肤局限性浅层真菌感染。现有可供外用的抗真菌药很多,唑类药物如克霉唑,益霉唑,酮康唑,奥昔康唑,咪康唑等,已有乳膏和洗剂,每日用药1~2次。乳膏疗效常更好。治疗皮癣(不包括念珠菌病)的外用药有卤普罗近(haloprogin)和托萘酯(tolnaftate)。更新的丙烯胺类抗真菌药如萘替芬(naftifine)和特比萘芬(terbinafine),都有杀菌作用。环吡酮(ciclopirox)8%外用溶液近来已获准用于甲癣复发的治疗和预防。制真菌素(nystatin)乳膏、口腔悬液和阴道片剂治疗念珠菌感染有效。抗真菌药与强烈外用激素如丙酸倍他米松联合应用则不宜提倡,因为可使激素副作用增加,而抗真菌作用则可因激素的存在而削弱。

系统性应用的抗真菌药有灰黄霉素,特比萘芬(丙烯胺),酮康唑(咪唑),伊曲康唑,氟康唑等。用于皮肤癣菌、念珠菌和糠秕马拉塞真菌(*Malassezia furfur*)的广泛性或严重浅表皮肤感染,或以外用药治疗未效的局部感染(如指或趾甲和头皮感染)。在美国,还只有伊曲康唑和特比萘芬获准用作甲癣的口服抗真菌药,灰黄霉素是获准用于头癣治疗的口服药。灰黄霉素最好与脂肪餐同服,以利吸收,它也是唯一无需对肝酶进行正规监护的抗真菌药。灰黄霉素对角蛋白亲和性不高,因此治疗趾甲癣须经18月,治疗指甲癣也须6月,才能收效,治愈率也不高。特比萘芬是唯一杀真菌剂,其余都是抑真菌剂。与特比萘芬发生相互反应的药物种类,比三唑类抗真菌药和酮康唑少,因为特比萘芬不抑制也不诱导肝同工酶(CYP 3A4;第27章)。但是特比萘芬影响CYP 2D6,也是一种肝同工酶,因此对正服用环孢菌素和利福平的病人为相对禁忌。伊曲康唑和氟康唑也以脉冲法用药,治疗甲癣。氟康唑和特比萘芬在胃肠道的最佳吸收,与胃酸无关。系统性应用抗真菌药的副作用大致相似,主要如头痛和胃肠症状(灰黄霉素,特比萘芬),恶心呕吐(伊曲康唑,氟康唑,酮康唑),肝炎,狼疮样综合征(特比萘芬)等。

抗病毒药

病毒可以很多方法破坏,包括50%~80%二氯醋酸和三氯醋酸溶液,足叶草酯(鬼臼树脂)(podophyllin resin),坡多非洛(podofilox)等。外用抗病毒乳膏如喷昔洛韦(penciclovir)和阿昔洛韦(aciclovir),并不能使单纯疱疹的病程明显缩短。系统性抗病毒药有阿昔洛韦,伐昔洛韦(valacyclovir),泛昔洛韦(famciclovir),膦甲酸(foscarnet)等,可用于原发和复发性单纯疱疹,带状疱疹,水痘等,但还只有阿昔洛韦治疗水痘得到批准。这些药物都能特异性阻断疱疹病毒DNA聚合酶功能。伐昔洛韦和泛昔洛韦美国还只有口服制品,但因胞内半衰期长,故用药次数比阿昔洛韦少。带状疱疹须用剂量比单纯疱疹高。副作用有恶心和头痛。

抗寄生虫病

外用抗寄生虫药治疗头虱、阴虱和疥疮。儿童局部应用甲硝唑,抗炎作用可治酒渣鼻。治疗虱病和疥疮时,衣服和卧具都要清洗,所有家庭成员都要治疗。有效疗法如1% γ-六氯化苯(gamma benzene hexachloride)(林丹,lindane),本品为氯化烃类杀虫剂,幼儿、孕妇和哺乳妇女都不可用。但对虱卵(虮)(nits)无

效,故1周后尚须复治。扑灭司林(permethrin)5%乳膏(Elimite)治疥,或1%乳剂洗发治疗头虱,尤为有效,只须一次。10%克罗米通(crotamiton;Eurax)和5%外用硫黄软膏疗效较差。马拉硫磷(malathion)是中等毒性的有机磷杀虫剂,灭虱须用药过夜。除虫菊素(pyrethrins;RID,Nix)治疗头虱和虱卵,最好用药2次(间隔1周)。

止痒剂和麻醉剂

外用镇痛剂

辣椒辣素(capsaicin)是辣椒(cayenne peppers)及其他辣椒科植物的活性组分,可用于疱疹后神经痛及其他与神经有关的疼痛病症。它能使传入神经C纤维兴奋,P物质减少。外用有烧灼感,每日用药4~5次,共5~6周。局麻易熔合剂(EMLA)是利多卡因(lidocaine)和丙胺卡因(prilocain)合剂,封闭下用药,操作前诱导皮肤麻醉。利多卡因可作局麻用,但苯佐卡因(benzocain)则不可用,因为它是致敏剂。

止痒剂

多西平(doxepin)5%乳膏用于局部瘙痒。薄荷是环萜植物醇,用于非组胺性瘙痒。盐酸普莫克辛(promoxin hydrochloride)是局麻药,用于轻至中度瘙痒。口服抗组胺药在很多皮肤瘙痒的治疗中都有重要意义(表473-3),而对组胺引起的瘙痒如荨麻疹,血管性水肿,色素性荨麻疹等,特异性最高。这些疗效有些与很多H_1抗组胺药是常规疗法的基础,如果一类H_1抗组胺药镇静作用较小,不能耐受第一代抗组胺药或用后未见改善的病人,可用二代药物。单药治疗无效时,可以两种不同H_1抗组胺药合治,特别是夜间用有镇静作用的抗组胺药,白天用第二代抗组胺药,可望收效。H_1和H_2受体皮肤都有,有时H_1和H_2受体拮抗剂合用,可能收效。第一代药物一般由小量开始,视耐受情况增量,应建议正规继续服药。三环抗抑郁剂多西平,既有抗H_1又有抗H_2受体作用,但与细胞色素P-450途径代谢的药物有相互作用。常用第一代抗组胺药的副作用有镇静,口干,视力模糊,便秘,尿潴留等,老人可能须用较小剂量。第二代抗组胺药不要超过建议剂量。

表473-3

抗组胺药分类

抗组胺药类别	通名
第一代 H_1 型抗组胺药	
烷基胺	溴苯那敏("Dimetapp"①)
	氯苯那敏("chlor-Trimeton"①)
氨烷醚(乙醇胺)	延胡索酸氯马斯汀
	苯海拉明("Benedryl"①)
乙二胺	美吡拉敏("Triaminic"①)
吩噻嗪	异丙嗪("Phenergan"①)
	阿利马嗪("Temaril"①)
哌啶	阿扎他定
	赛庚啶
	二苯那林
哌嗪	氯环加秦
	羟嗪("Atarax"①)
第二代 H_1 型抗组胺药	
烷基胺	阿伐斯汀(变应药中与假麻黄碱合用)
哌啶	阿斯米唑("Hismanal"①)
	氯雷他定("Claritin"①)
	非索非那定("Allegra"①)
哌嗪	西替利嗪("Zyrtec"①)
H_2 型抗组胺药	西咪替丁("Tagamet"①)
	雷尼替丁("Zantac"①)
	法莫替丁
	尼扎替丁
H_1 和 H_2 型抗组胺药	
	多西平("Sinequan"①)

①注册商标名。——译者

改善表面功能的药物

增湿剂

增湿剂因能减少鳞屑,增加水含量而使皮肤情况改善,一般都是水与脂类物质如矿脂、羊毛脂、毛脂衍生物和脂肪醇等的合剂。油脂性增湿剂常作用更好,但在美容上却较难为人接受。

角质离解剂

α-羟酸如乳酸、柠檬酸、葡萄糖酸、丙酮酸等,都是极为有效的角质离解剂,可用于角化病、光照性老化、痤疮等的治疗。丙二醇40%~60%水溶液可使鳞屑减少。水杨酸能减少角质形成细胞黏合,增加角

蛋白水分,故可以不同浓度作成各种基质,清除鳞屑,软化角质层,或对疣和胼胝作破坏性治疗。尿素也可以不同浓度治疗鳞屑。

免疫抑制剂

外用胞毒性药物有5-氟尿嘧啶(5-FU),氮芥(mechlorethamine),卡莫司汀(carmustine;BCNU),博来霉素(bleomycin),他克莫司(tocrolimus)等。局部应用5-FU,干扰嘧啶代谢和作用,阻断DNA合成。可用于治疗光化性角化病,浅层基底细胞癌,Bowen病和Bowen样丘疹病,光照性唇炎,疣等。局部应用不会产生系统毒性,但副作用可能有局部刺激,红斑,疼痛等。氮芥和BCNU是抑制DNA、RNA和蛋白合成的烷化剂,治疗皮肤T细胞淋巴瘤(第195章),可能引起皮肤反应和骨髓抑制,氮芥还常引起皮肤过敏反应。

博来霉素病损内注射阻断DNA合成,已用于治疣。他克莫司("prograf")是免疫抑制剂,局部应用时作用于T淋巴细胞,抑制白介素转录,故可用于治疗异位性皮炎,变应性接触性皮炎,银屑病,以及另几种皮肤炎症性疾病。本品外用皮肤常有烧灼感,但系统吸收甚微。系统性免疫抑制剂如氨甲蝶呤,硫唑嘌呤,硫鸟嘌呤,羟基脲,塞尔塞普(CellCept)①,环磷酰胺,苯丁酸氮芥,环孢素等,可用于很多皮肤炎症或免疫性疾病,特别是泛发性银屑病;自身免疫性疱疹性病变时,可作糖皮质激素的节用药。

免疫调节疗法

咪喹莫特(imiquimod)是咪唑喹啉类药物,现有5%乳膏,有抗肿瘤和抗病毒作用。诱导局部产生γ-干扰素,用于疣和皮肤浅表癌的治疗。

现在皮肤病学中应用的免疫调节剂有干扰素和TNF-α抑制剂,如依那西普(etanercept)和雷米凯德(Remicad)。干扰素-α2b病损内和皮下注射,治疗生殖器疣,高危黑色素瘤,Kaposi肉瘤,血管瘤,皮肤T细胞淋巴瘤,瘢痕疙瘩,Behcet病,丙型肝炎的冷球蛋白血症和血管炎等,可能还有基底细胞癌和鳞状细胞癌。每次干扰素总量一般在300万U或以下,系统应用时一般每周用药3日。副作用有流感样症状,白细胞减少,贫血,肝炎等。TNF-α抑制剂现已用于银屑病的治疗。静脉注射免疫球蛋白可治很多皮肤自身免疫病,包括寻常天疱疮,瘢痕性类天疱疮,皮肌炎等,可能是通过Fc受体调节和抗独特型抗体(anti-idiotype)相互作用而收效的。体外光化疗(extracorporeal photochemotherapy)即光清除法(photopheresis),是对淋巴细胞施加的8-甲氧基补骨脂素(8-methoxypsoralen)和紫外线A照射的联合疗法,已用于Sézary综合征的治疗,这是皮肤T细胞瘤的白血病形式(第195章)。血浆置换结合其他免疫抑制疗法,能清除自体抗体和免疫复合体,故可用于其他治疗未能收效的自身免疫病患者。

光疗和激光

紫外线治疗,须按病情和治疗效应选择所需波长。现有宽带UVB(290~320 nm),窄带311 nm UVB,PUVA(补骨脂素〈psoralen〉及UVA 320~400 nm),UVA1(340~400 nm)等类。UVB和PUVA用于银屑病和白癜风,钱币状和异位性皮炎、尿毒症性瘙痒和皮肤T细胞淋巴瘤等也可以此治疗。大剂量UVA1主要在欧洲用于治疗异位性皮炎,局限性硬皮病,肥大细胞病等。PUVA则常有皮癌(包括黑色素瘤)发生增多的风险。UVA长期治疗风险如何,目前尚未明了,但光照性老化与UVA有关,使用晒黑床(suntanning beds)接触大量UVA,已有黑色素瘤增多的报道。激光可用于治疗血管性损害如葡萄酒色痣(port wine stains),文身,银屑病,皮肤良性肿瘤,光照损害,除毛等。

防晒剂(遮光剂)

透明遮光吸收光子。效能以防日光系数(sun protection factor;SPF)表示,而它是由防护和未防护

①麦考酚酸莫非替尔(mycophenolate mofetil)制剂的商品名。——译者

皮肤发生红斑所需 UV 照射之比决定的。多数防晒剂都用于 UVB 范围或波长较短的 UVA。UVB 吸收剂如氨基苯酸盐类，桂皮酸盐类，水杨酸盐类，二苯甲酮类(benzophenones)等。吸收短波 UVA 的化合物有二苯甲酮类和氨茴酸类(anthranilates)。美国最佳 UVA 阻断剂是帕索(parsol)1789，能与 UVB 防晒剂合用。有些防晒剂有抗水或防水性，这是由防晒的直接性(substantivity)决定的，因此在出汗和游泳后，仍有保护作用。防晒剂也有刺激性，罕见情况下，还能引起接触性变态反应。物理性防晒剂如氧化锌，二氧化钛，是把光从皮肤反射出去，现有新的微粒化反光粉，能提供包括 UVB 和 UVA 的广谱保护。防晒剂能使皮癌发生减少，光照性损害减轻。UVB 能由衣服反射部分，防晒服更能提供相当防护("Solumbra" SPF 30)。

美容问题

装饰性美容(caumoflage cosmetics)虽能改善一些皮肤情况，但它也能引起接触性过敏。有些产品如皮肤调和剂("Dermabend")能调和皮肤颜色，因较稠厚，故能掩饰有碍观瞻的损害，也可与粉剂掺和。氢苯醌类(包用维甲酸类)和杜鹃花酸(壬二酸)(抑制酪氨酸酶)可用于治疗色素过多性皮肤病如黄褐斑(melasma)和雀斑样痣(lentigines)，但这些药物都有刺激性，还可使皮肤色素失常。米诺地尔(minoxidil) 2%(非处方药)和5%溶液可用于雄激素性脱发和斑秃。5-α-还原酶抑制剂非那雄胺(finasteride)治疗男子雄激素性脱发有效。

推荐阅读

Levine N: Systemic dermatologic therapy. Dermatol Clin 2001;19:1 - 197.
皮肤病系统疗法的全面综述。
Kerdel FA, Kirsner RS: Other novel immunosupressants. Dermatol Clin 2000;18:475 - 483.
皮肤病领域的新免疫抑制疗法评述，重点讨论严重皮肤病时抗炎和免疫抑制疗法的应用。
Smith CH: New approaches to topical therapy. Clin Exp Dermatol 2000;25:567 - 574.
复习皮肤病的局部新疗法。
Werth VP, Duvic M: Medical dermatology. Dermatol Clin 2002;19:603 - 772.
很多严重皮肤病的药物治疗综述。

(王贤才，米小霞 译；宁敏磊，强华 校)



第 474 章
湿疹,光照性皮肤病,丘疹鳞屑(含真菌)性疾病,花纹状红斑

Henry W. Lim

湿疹

较常见的湿疹(eczemas;表 474-1),组织学改变都有共同处,如表皮内不同程度水肿(海绵形成)和真皮深层中淋巴细胞、巨噬细胞浸润等。

钱币状皮炎

钱币状皮炎(nummular dermatitis)最常见于年已五至六旬的人,皮肤一般都有明显干燥。男女皆可受累,温带以冬季为多。亚洲似更多见。病因不详,但干燥(xerosis)在此病的发生中有重要作用。

患者常以钱币状瘙痒性红斑就诊,带有一些鳞屑,有时还有针尖样疱疹(彩页 12 图 474-1)。损害可能脱屑和苔藓化。常累及四肢,但躯干也能见到。治疗可随意敷用润肤剂(emollients),不要长时热水淋浴,还可外用皮质激素软膏,口服抗组胺剂。严重病例可用紫外(UV)线 B(UVB)光疗,补骨脂素(psoralen)+UVA(PUVA)联合疗法,也可短程口服皮质激素。

汗疱疹

汗疱疹(dyshidrosis)是深在的针尖样大疱疹,最常见于指侧(彩页 12 图 474-2),有时掌跖亦可受累。

表 474-1

湿 疹

钱币性皮炎	脂溢性皮炎
汗疱疹	变应性接触性皮炎
异位性皮炎	刺激性接触性皮炎

一般都有瘙痒,周围皮肤发干。指端和指侧常有皲裂。汗疱疹见于勤洗手的人,如医卫人员,餐饮人员,哺育幼婴的母亲等。治疗为少洗手,随意敷用润肤剂,外用皮质激素软膏,还可口服抗组胺药。

异位性皮炎

异位性(特应性)皮炎(atopic dermatitis)最常见于幼儿,但严重病例可以持续到成年期。80%以上病例都是5岁前起病。流行率估计为15%~23%。一般表现为干燥,红斑鳞屑性损害,小疱疹,表皮脱落,结痂等,脓疱化(impetiginization)也不乏见(彩页 12 图 474-3)。长期搔抓摩擦,可致色素沉着和苔藓化。常见受累部位是眶周和屈面如颈、肘窝、腘窝等处。严重时全身皮肤表面都可受累。诊断须凭典型形态学表现和损害分布,结合家族和个人特应性病史。治疗可用润肤剂,口服抗组胺药,外用皮质激素软膏、他克莫司(tacrolimus)或吡美莫司(pimecrolimus),UVB 光疗,PUVA 等。

脂溢性皮炎

脂溢性皮炎(seborrheic dermatitis)是常见病,以带油性细鳞屑的红斑性损害出现,最常见于颊部,前额中部,胸部,头皮等处(彩页 12 图 474-4)。HIV 感染(第 417 章)病人常有此症。发病机制不详,但卵圆糠秕孢子菌(*Pityrosporum ovale*)据信有一定作用。一般单由临床表现即能诊断。治疗为局部敷用皮质激素和酮康唑乳剂或洗发剂。

表 474-2

光照性皮病

多形性日光疹	光毒性和光变应性作用
慢性光化性皮炎	卟啉病
日光性荨麻疹	

变应性接触性皮炎和刺激性接触性皮炎

变应性接触性皮炎和刺激性接触性皮炎(allergic/irritant contact dermatitis),都是外界因素引起的,前者是对外界变应原的迟发性过敏反应,后者则是对接触的刺激物作出的非特异性毒性反应。二者损害都发生在接触区,但严重病例非接触区也能发生较轻的损害。变应性接触性皮炎时,红斑性瘙痒性丘疹之后,继以疱疹。消退时有细鳞屑。还可能见到炎症后色素沉着,特别是肤色黑的人。组织学改变是表皮水肿和真皮组织细胞浸润。刺激性接触性皮炎时出现的损害,形态学特征也与变应性接触性皮炎相似,但它常伴有烧灼感而不是瘙痒。炎症后色素沉着也能见到。组织学改变有坏死性角质形成细胞,表皮坏死,中性粒细胞浸润。治疗须鉴定和清除病原因素,对症治疗可外用皮质激素,口服抗组胺药(第 473 章)。

光照性皮病

光照性皮病(photodermatoses)是 UV 或可见光照射引起的皮疹(表 474-2)。紫外线电磁波按波长可分为 UVC(200 ~ 290 nm),UVB(290 ~ 320 nm),UVA-2(320 ~ 340 nm)和 UVA-1(340 ~ 400 nm)。可见光谱在 400 ~ 760 nm。太阳发出的 UVC 在平流层(stratosphere)即被臭氧(ozone)吸收,因此 UVC 不会到达地球表面。UVB,UVA 和可见光都与光照性皮病有关。

多形性日光疹

多形性日光疹(polymorphous light eruption)是最常见的特发性光照性皮病,一般人口中,约 10% ~ 20% 有此皮疹。一般见于青年人,女性稍多,世界各地都有。发病机制仍未明了,估计是一种迟发性过敏反应,但抗原仍未发现。损害一般见于早春,接触阳光后数小时内即可发生。有丘疹、丘疹疱疹或疱疹性(后者较少),瘙痒也可能很轻(彩页 12 图 474-5)。损害一般持续数日,以后自愈。随着日照季节的推进,此病常趋减轻,这就是所谓"硬化"现象(hardening)。

病程常为慢性,16 年内完全消失的只约 11%,32 年消失的 24%。诊断须凭典型病史和损害形态,激光性光试验能诱发损害,诊断即可证实。损害主要在面部时,必须排除狼疮。治疗为防止日晒,用广谱防晒剂,外用皮质激素,口服抗组胺药(第 473 章)。严重病例以窄带 UVB 或 PUVA 脱敏处理,已获成功。脱敏一般在早春进行,让病人接触窄带 UVB 或 PUVA,接触量逐渐增加。

慢性光化性皮炎

慢性光化性皮炎(chronic actinic dermatitis)是一种慢性光照性皮病,以 60 ~ 70 岁高龄男子最为常见,在美国,各族类皆有发病,但以肤色黑的人最常见。在因光敏感性(photosensitivity)而接受检查的病人中,约 5% ~ 17% 有之。慢性光化性皮炎能由光变应性接触性皮炎、变应性接触性皮炎或接触某种已知光致敏物演化酿成,也可能是新发的。有人认为它是对某一尚未发现的抗原发生的迟发性过敏反应。

临床上患者以红斑丘疹、表浅鳞屑并常有苔藓化的斑块出现(彩页 13 图 474-6)。损害主要分布在阳光接触区,如前额,鼻,颊,颈部"V"形区,手背,前臂等处。而被遮覆的部位如耳后,颏下,眼上,躯干等处,则常能幸免。这种慢性光敏性可以在不持续接触任何已知光敏物的情况下发生。镜下真皮有淋巴组织细胞浸润,还可能见到非典型单核细胞。光试验时,患者对 UVA、UVB 和可见光的敏感性减低。据 178 例分析,10% 于 5 年中消失,50% 在 15 年中消失。已有报道指出 HIV 感染和异位性皮炎的相关性。

诊断根据病史和损害的形态与分布,确诊须作光试验。治疗还很棘手。阳光普照季节,防止暴晒至关紧要。其他处置如 PUVA 结合口服皮质激素,硫唑嘌呤,环孢素,羟氯喹,以及麦考酚酸莫非替尔(mycophenolate mofetil) + PUVA 与皮质激素口服联合治疗。

日光性荨麻疹

日光性荨麻疹(solar urticaria)见于世界各地。

在光照性皮病转诊中心,此症病人约占4% ~5%。起病年龄一般始于40岁,女性稍多。有一项研究指出诊断时平均历程是3.6年。患者在接触阳光后数分钟内出现荨麻疹,持续不到24小时。可见光引起的损害最多,但UVA和UVB也能诱导本病。像多形性日光疹一样,随着夏季的推进,也能出现改善("硬化"),确诊须以适当光源可控接触后诱发损害。处理除避免日晒外,须用广谱防晒剂和口服抗组胺剂。严重病例缓渐接触UVA或PUVA也有帮助。

光毒性和光变应性

光毒性(phototoxicity)和光变应性(photoallergy)是指口服或外用光致敏剂又经电磁辐射后出现的皮肤损害。光毒性是一种非特异性皮肤毒性反应,光变应性则是迟发性过敏反应。绝大多数光致敏物对二者的作用谱都在UVA范围。光毒性因素多为系统性药物,而最常见的光变应原都是防晒剂中的各种防晒成分。二者都以红斑性丘疹和疱疹出现,损害只限于日晒区。疱疹显然以光毒性反应时常见,而瘙痒性湿疹性损害则更常见于光变应性时。组织学上光毒性反应的特征是坏死性角质形成细胞和以中性粒细胞为主的细胞浸润,光变应性则为表皮水肿(海绵形成)和真皮中淋巴细胞浸润。诊断须凭与光致敏物接触的周密病史,结合损害的典型形态学表现。处理为鉴定和清除光致敏物,外用皮质激素,口服抗组胺剂(第473章)。

卟啉病(第223章)

最常见的皮肤卟啉病是迟发性皮肤卟啉病(porphyria cutanea tarde;PCT),患者皮肤质脆易损,接触日光区有水疱形成,以手背和前臂最常见(彩页13图474-7)。面部亦可出现糜烂和结痂。患者常有眶周多毛征,其次是眶周斑驳性色素沉着和色素减少。裸露区和遮覆区都能出现硬皮病样皮肤改变。缺失的酶是尿卟原脱羧酶(uroporphyrinogen decarboxylase)。PCT与饮酒过多,接触雌激素,丙型肝炎感染(第152章),HIV感染(第417章)等有关。患者铁蛋白水平都增高,肝酶水平也常增高。

如有典型临床症状即可提示诊断,但确诊须有典型卟啉改变,包括尿中8-,7-,6-,5-,4-羧基卟啉增高和便中粪卟啉水平增高(第223章)。治疗为避免激发因素(乙醇,含铁维生素,含雌激素避孕药),每周放血,或服小量羟氯喹。适当治疗下,缓解期可能持续多年。

表474-3

丘疹鳞屑性疾病

银屑病	苔藓样糠疹
毛发红糠疹	类银屑病
扁平苔藓	蕈样肉芽肿
光泽苔藓	皮肤癣菌病
二期梅毒	花斑癣

丘疹鳞屑(含真菌)性疾病

常见丘疹鳞屑性疾病(papulosquamous diseases)包括银屑病,糠疹,扁平苔藓,梅毒,真菌感染(表474-3)等。

银屑病(牛皮癣)

银屑病(psoriasis)可能是最常见的区域性丘疹鳞屑病,约见于2% ~3%人口。但在世界各地,变异很大。男女受累机会相等。约1/3病例有阳性家族史。起病年龄有双峰,分别在22.5岁和55岁时。15岁前起病的,阳性家族史较多,病情也较重。

原来认为银屑病纯属角质形成细胞增生亢进引起的病变,现在越来越清楚地看到发病机制复杂,是多因素造成的。在发病机制中参与作用的有T细胞,细胞因子,趋化因子,生长因子,树突细胞,廿烷类,中性粒细胞,肥大细胞等。现在设想,易感者一般是接触到引发因素如感染(链球菌感染,HIV等),应激,物理性损伤等,促使T细胞活化,产生细胞因子,继以中性粒细胞进入,释出炎症介质,导致皮肤损害发生。

银屑病与人类白细胞抗原(HLA)特别是最常见的HLA-Cw6间,存在连锁不平衡性(linkage disequilibrium)(即高于预期相关性)。但HLA-Cw6不会是该病的等位基因,因为银屑病只见于约10% HLA-Cw6阳性个体。初步证据表明银屑病基因可能在染色体16q。

银屑病能累及皮肤和指(趾)甲。皮肤损害的特征是红斑、丘疹或斑块,其上常有鳞屑覆盖(彩页13图474-8)。揭除鳞屑,可能见到针尖样出血(Auspitz

征），反映真皮浅层的血管增生。甲受累表现为凹陷，甲板下微黄色斑（“油滴”征），指（趾）甲增厚（甲营养不良）（彩页13图474-9）。皮肤轻微损伤即能引起银屑病损害（Koebuer现象）。银屑病与HIV感染（第417章）的关系已被证实。与HIV相关的银屑病常为炎症性，一般比非HIV相关性银屑病治疗更难。

银屑病有几种类型。**寻常性银屑病**（psoriasis vulgaris）是最常见类型，为肘、膝和头皮的持续性红斑性鳞屑性丘疹和斑块，但也可见于人体任何部位。**点滴状银屑病**（guttate psoriasis）一般是在细菌（最常见的是链球菌）感染后发生的，为小的红斑性鳞屑性丘疹性损害，雨点状遍布全身很大区域。反向即**屈侧银屑病**（inverse psoriasis）发生在皮折如腹股沟、腋窝和乳下皱襞等处，以红斑（有时是磨损性亮斑）出现。由于病区常有摩擦，故一般都无鳞屑。**红皮病性银屑病**（erythrodermic psorasis）是有细鳞屑的广泛性（有时为全身性）红皮病，常因皲裂而有剧痛。**von Zumbusch 脓疱性银屑病**是银屑病罕见变异型，患者全身布有直径2～3 mm的脓疱，以发热起病。

约5%～8%银屑病患者伴有银屑病性关节炎（第279章），为外周性非对称性寡关节炎，累及手足小关节和下肢大关节。银屑病性关节炎与HLA-B57有关，但有些研究发现此病患者中半数以上为HLA-Cw6。

多数病例单由病史和体检即能诊断。但红皮病性银屑病时则须排除其他病因性全身性红皮病，包括毛发红糠疹，药疹，皮肤T细胞性淋巴瘤等。

不断加重的银屑病，治疗包括局部疗法，UV疗法，系统用药等。局部治疗有外用皮质激素，地蒽酚（anthralin）、卡泊三醇（calcipotriol，即卡泊三烯〈calcipotriene〉），他扎罗汀（tazarotene），焦油（tar）制剂等，单用或合用。广泛性损害常作UV治疗，包括宽带UVB疗法（290～320 nm），窄带UVB疗法（311～312 nm），PUVA等。系统用药如每周一次氨甲蝶呤，环孢素，羟基脲，系统性维甲酸类，麦考酚酸莫非替尔（mycophenolate mofetil）等。

生物疗法是银屑病治疗最近取得的进展。阿利西普（alefacept）是一种融合蛋白（fusion protein），含淋巴细胞功能相关性抗原-3的结合部位，与记忆性T细胞表面的CD2标志结合。美国FDA已批准此药用于银屑病的治疗。依那西普（etanercept）是抗TNF-α融合蛋白，治疗银屑病性关节炎也已得到FDA的批准，但对银屑病的皮肤损害，也已证明有效。英利昔单抗（infliximab）是小鼠抗TNF-α单克隆抗体，已用于类风湿性关节炎和Crohn病的治疗，对银屑病的皮肤损害，也已报道有效。依法左单抗（efalizumab）是抗CD11a人源化单克隆抗体，也是临床试验证明对银屑病治疗有效的另一生物制品。

毛发红糠疹

毛发红糠疹（pityriasis rubra pilaris）男女发病相等，发生率英国每5000名新皮肤病人中约有1例，印度为50 000:1。获得型最常见，但也有家族性的（常染色体显性，表达度不一）。60%病例是成年起病，高峰发生率在20～30岁和50～60岁时。有人认为维生素A代谢失常可能是本病原因。

临床上以全身各处都有红至黄色丘疹及斑片出现为特征（彩页14图474-10），但夹在损害间的皮肤，外观仍为正常（“幸免岛”）。红斑、角化过度和掌跖皲裂常见，严重时可致功能障碍。很多病人指背都有毛囊性角化丘疹，有时肘、腕也有。甲黄而增厚，远端可见线状出血（splinter hemorrhage）。成年病人一般从面部起病向下发展；幼年型常由下半身起病，故可能出现外翻（ectropion），瘙痒约见于20%病例。但与银屑病不同，关节炎罕见。毛发红糠疹也与HIV感染（HIV）有关。

确诊一般须凭临床表现和角质层交替性纵深和横向角化不全的典型组织学改变。最有效治疗是系统应用维甲酸类，可与PUVA联合治疗。氨甲蝶呤和环孢素对部分病例也已报道有效。局部应用润肤剂和角质离解剂也能辅助治疗。

玫瑰糠疹

玫瑰糠疹（pityriasis rosea）发生率已报道为每1000病人中3～30例，各族类皆有发生，以年届30～40岁时最为常见，女性发病稍多。病因不详，有人报道可能与人类疱疹病毒6、7型有关。50%～90%病人有初期损害（前驱斑），为一直径数厘米的红斑鳞屑性卵圆斑。以后不出数日，就会有较小的红斑鳞屑性斑片在躯干出现，其次是肢体近端（彩页14图474-11）。掌跖一般不致受累。皮疹分布常沿皮裂走向，特别是在背部，故可呈“圣诞树”样分布。损害多无症状，或有轻微瘙痒。皮疹为自限性，6～8周内即可自愈。但也有极少病例为持续性。

一般根据临床情况诊断。最重要的鉴别诊断是

二期梅毒,但后者与本病不同,能累及掌跖。很多病例仍须以快速血浆反应素(RPR)试验排除梅毒。治疗以对症为主,如外用皮质激素,口服抗组胺剂等。UVB光疗和PUVA应只限于严重的顽固病例。

扁平苔藓

扁平苔藓(lichen planus)最常见于30~60岁间,女子发生多于男子,起病年龄也常稍大。一般人口中本病患病率约1%。

组织学特征是真皮表皮交接处密集淋巴细胞浸润。主要是T细胞,提示细胞免疫在发生机制中的作用。由于接触药物和化学品(如彩色胶片显影剂)也能诱发扁平苔藓及扁平苔藓样皮疹,因此有人认为药物和化学品似能诱导T细胞对表皮的反应。有关丙型肝炎感染(第152章)与扁平苔藓的相关性,报道资料还有矛盾。

临床上常以红或青紫色平顶丘疹出现,腕部、前臂和生殖区常有白色花边样线(Wickham征)(彩页14图474-12)。口腔扁平苔藓常为网状白色丘疹和斑块,最常见部位是颊黏膜上咬合线。有时亦可发生糜烂。**肥大性扁平苔藓**一般见于下肢,为苔藓样青紫斑块,可能是对扁平苔藓损害长期摩擦、瘙痒所致。**糜烂性扁平苔藓**以糜烂出现,外周常有青紫色改变,此型损害以足部居多。**大疱性扁平苔藓**是在原先的扁平苔藓损害上发生的疱疹或大疱。**毛发扁平苔藓**是发生在头皮的青紫色丘疹和斑块。以毛囊周围最为突出,发展时可致瘢痕性复发。**光化性扁平苔藓**也是扁平苔藓的变异型,最常见于中东,常发生在日晒区如前额,为丘疹或斑块性损害,边缘微高而卷起。**萎缩性扁平苔藓**为典型扁平苔藓损害,但中心出现浅表萎陷。**指(趾)甲扁平苔藓**时,甲变薄而有纵嵴,可能发展为甲板完全缺失(甲翼状胬肉形成)。

根据临床表现即可诊断,确诊须作组织学检查,由真皮表皮交接区淋巴细胞浸润的典型特征证实。现有几种治疗选项。局限性损害外用皮质激素即甚有助。肥大性扁平苔藓可在封闭下局部应用激素,或作病损内注射。广泛性扁平苔藓,口服皮质激素6~8周甚有助益。泛发性损害也可以窄带UVB光疗,或用PUVA。有些病人系统应用维甲酸或环孢素(3~6 mg/kg)收效甚佳。口腔损害可局部应用皮质激素,维甲酸类,或以环孢素溶液洗口,亦可局部应用他克莫司(tacrolimus)。如不治疗,皮肤损害约经1年可望消失,但口腔和肥大型损害持续时间往往长得多,分别约4.5年和8.5年。

光泽苔藓

光泽苔藓(lichen nitidus)相当罕见,一般发生在儿童和青年。估计每10万人口中3.4例。黑肤色个体发生较多。病因不详,尚未鉴定到感染性因素。

损害是1~2 mm散在性皮色发亮丘疹,有时表面有细微鳞屑,最常见于生殖器和前臂,躯干也偶见。全身型也偶有报道。损害一般无症状。组织学特征是真皮浅层和真皮表皮接合区密集淋巴细胞浸润。但与扁平苔藓不同,它的浸润常遍及整个皮肤切片,而光泽苔藓的浸润则常局限得多。

诊断一般根据典型临床表现和组织学特征。此病可在数年内自行消失,因此治疗应只限于有症状和有问题的病例。外用皮肤激素,抗组胺药内服,UVB光疗,PUVA,系统应用维甲酸等,都有不同程度成功经验。

二期梅毒

二期梅毒(secondary syphilis)一般发生在原发性下疳(初疮)(chancre)损害发生后1~2月。但也有多达25%病例不记得有过下疳。皮疹一旦发生,将持续1~3月。

临床上二期梅毒可以红斑出现("梅毒性玫瑰疹"),红斑性至色素过多性卵圆或圆形丘疹与斑块性损害,上有鳞屑覆盖,也可能是斑丘疹性损害。结节性皮疹也偶见。损害常为广泛性,掌跖受累极为常见(彩页14图474-13)。诊断须凭病史、体检和阳性RPR试验。皮肤活检可见真皮中内皮细胞增生,真皮细胞浸润密集,有大量浆细胞。治疗首选青霉素肌肉注射。

苔藓样糠疹

苔藓样糠疹(pityriasis lichenoides)为红斑丘疹性损害,上覆鳞屑,有微痒,散在于全身各处。急性型为急性苔藓样痘疮样糠疹(pityriasis lichenoides et varioliformis acuta; PLEVA);损害中心有疱疹,脓疱,出血,终至结痂。患者可有发热、违和等轻微体质性症状。慢性型即慢性苔藓样糠疹(PLC),为无症状性红

斑性到色素过多性丘疹和斑块，上覆细鳞屑，常发生在躯干和四肢。组织学上 PLEVA 和 PLC 都以真皮密集淋巴细胞浸润为特征，但 PLEVA 以 CD8 淋巴细胞为主，PLC 以 CD4 淋巴细胞为主。

PLC 初期病程一般数年，PLEVA 一般可在数月内消失，但也可能持续存在。急性型不如慢性型常见，二者都可见于各种年龄病人，男性稍多。

治疗为局部应用皮质激素和抗组胺药（第 473 章），有些病例四环素（每日 1 ~2 g）或红霉素（每日1 ~2 g）治疗有效。有些病例则可受惠于宽带和窄带 UVB 光疗及 PUVA 光化疗。氨甲蝶呤可用于活动性病变。

类银屑病

类银屑病（parapsoriasis）有两种常见类型，即大斑块和小斑块性类银屑病。发病高峰年龄为 50 岁，儿童时期始发也偶见。大斑块性类银屑病为卵圆或圆形红斑或色素过多性斑片或斑块，有细鳞屑，浅表萎缩（皱缩性萎缩），散见于全身各处（彩页 14 图 474-14）。这些损害一般都在 5 cm 以上。虽有微痒，但一般都无症状。有人认为大斑块性类银屑病是一种良性蕈样肉芽肿（见后文）。小斑块性类银屑病为圆或卵圆形红斑或色素过多性斑，或为微见阜起的斑块，直径 <3 cm，常有细鳞屑披覆。指状皮病（digitate dermatosis）是小斑块性类天疱疮中显然不同的一类，损害沿皮裂出现，一般在躯体外侧，形如指纹。组织学上大斑块性类银屑病的特征是真皮淋巴细胞浸润，可向表皮发展，而小斑块性类银屑病则以海绵状皮炎（spongiotic dermatitis）为特征，真皮浅层也有轻微淋巴细胞浸润。大斑块性类银屑病人中，约 1/3 将演化为蕈样肉芽肿，因此大斑块性类银屑病的治疗也与早期蕈样肉芽肿相似，包括局部应用高效皮质激素，外用氮芥，UVB 光疗，PUVA 等。但小斑块性类银屑病为良性经过，故只需对症治疗，如润肤剂，局部皮质激素，UVB 光疗等。

蕈样肉芽肿

蕈样肉芽肿（mycosis fungoides）是皮肤 T 细胞淋巴瘤的一种（第 195 章），皮肤症候有 4 型：斑，斑块，肿瘤，红皮病性。斑期蕈样肉芽肿为表皮有烟纸样细皱的斑块性损害，皮色或稍发红；肤色黑的人，可为色素过多或色素过少性损害。大小不一，直径从数毫米到数厘米不等，遮覆区以臀部较多（彩页 14 图 474-15）。斑片性损害一般无症状，但也偶有微痒的。损害可能存在数年。随着病情的发展，有些斑可能变得较硬，长成比较隆起的斑块。无斑或斑块性损害的病人，可能出现结节性损害，但更常见的情况是与斑或斑块性损害偕发。红皮病性蕈样肉芽肿可以全身性红皮病出现，有明显鳞屑和瘙痒。掌跖角化过度和手足皲裂都极常见。肤色黑的人，蕈样肉芽肿可以色素过少性斑片出现。

确诊须由组织学检查发现真皮和表皮中都有非典型单核细胞，并由免疫表型标志证明以 CD4 细胞浸润为主。蕈样肉芽肿治疗视病期而定，包括局部应用高效皮质激素，外用氮芥，UVB 光疗，PUVA，外用和系统应用维甲酸，干扰素-α，干扰素-γ，DAB-IL-2 毒素，体外光化疗等。

皮肤癣菌病

以丘疹鳞屑性皮疹出现的真菌感染，有体癣，股癣，手癣，足癣等。体癣（tinea corporis）为多环红斑鳞屑性斑片，边缘隆起，有丘疹有时还有脓疱。随着病情的发展，边缘向外推进。躯干是最常见部位。股癣（tinea cruris）的表现相似，只是位于腹股沟区皱襞，向外离心扩散。但男子阴囊常能幸免。手癣（tinea manuum）可以红斑鳞屑性斑片出现，边缘向外推进，一般位于手背，也可能是弥漫性鳞屑性斑片，并有轻度角化过度，累及部分或全掌和手指掌面。足癣（tinea pedis）临床表现也有两类：鳞屑性浸软性损害，趾缝亦有红斑，或为足底的斑片性或弥漫性鳞屑性损害并向足内侧和外侧发展（软拖鞋样分布），后者还可伴有一侧（不是两侧）掌部的弥漫性鳞屑性损害，即所谓“一手二足综合征”（one hand，two feetsyndrome）。确诊可作 10% 氢氧化钾皮肤刮屑镜检或作真菌培养。治疗为外用或口服抗真菌药。

表 474-4

花纹状红斑
离心性环形红斑
匐行性网状红斑
游走性慢性红斑

花斑癣

花斑癣(tinea versicolor)是糠秕马拉赛菌(*Malassezia furfur*)所致皮肤真菌感染,见于素称健康的青年人,特别是在夏季的湿热环境中。临床表现为有极细鳞屑的斑疹和斑片性损害,色素减少或为肤色,也可能稍见发红或为淡褐色(彩页14 图474-16)。斑片初起常为毛囊周围性,最常见部位是胸背中部。随着病情的发展,皮肤色素可能减少。损害常无症状。根据10%氢氧化钾制片上真菌成分的典型表现:葡萄样丛集的酵母和有隔分枝短菌丝("面条肉圆"样),即可确诊。治疗可用局部抗真菌剂2.5%二硫化硒洗液,或酮康唑或伊曲康唑口服1~3日亦可。

花纹状红斑

花纹状红斑(figurate erythemas)(表474-4)以环形红斑出现,或为中心清晰的多环斑块,并常有离心移动的边缘。有时还能见到细微鳞屑。最常见于四肢。一般可由典型病史和形态作出诊断。

离心性环形红斑(erythema annulare centrifugum)是最常见的特发性损害,但也可能是药物过敏反应的产物。处理为确定引发因素(如有可能),外用或系统应用皮质激素。**匐行性网状红斑**(erythema gyratum repens)是向心性红斑性斑块,有细微鳞屑,有如木纹。这种非同寻常的花纹状红斑,已发现与血液恶性病变以及乳腺、肺、胃肠道、前列腺和子宫颈等处癌症有关(第188章)。内在癌症得到治疗后,皮肤损害可望在数月内消失。**慢性游走性红斑**(erythema chronicum migrans)是Lyme病的皮肤症候,病原是伯氏疏螺旋体(*Borrelia burgdorferi*;第352章)。红斑性环行损害从蜱叮螯处离心推进。有时是以环形潮红斑片性损害出现。根据蜱叮螯史和典型皮肤损害,以及血清伯氏疏螺旋体抗体增高等诊断此症。治疗与Lyme病相同。

推荐阅读

光照性皮病

Lim HW (guest ed). Photodermatology. Semin Cutan Med Surg, 1999, 18:251-252.
有关光照性皮病的全面评述,由各有关专家分头执笔。

银屑病

Lebwohl M. Psoriasis. Lancet, 2003, 361:1197-1204.
银屑病的综述。

Rees JL. Trials, evidence, and the management of patients with psoriasis. J Am Acad Dermatol, 2003, 48:135-143.
复习银屑病治疗证据。

玫瑰糠疹

Watanabe T, Kawamura T, Jacob SE, et al. Pityriasis rosea is associated with systemic active infection with both human herpesvirus-7 and human herpesvirus-6. J Invest Dermatol, 2002, 119:779-780.
有关人类疱疹病毒-6,-7型系统性活动性感染与玫瑰糠疹关系的周密研究。

毛发红糠疹

Albert MR, Mackool BT. Pityriasis rubra pilaris. Int J Dermatol, 1999, 38:1-11.
毛发红糠疹综述。

类银屑病和蕈样肉芽肿

Burg G, Dummer R, Haeffner A, et al. From inflammation to neoplasia: Mycosis fungoides evolves from reactive inflammatory conditions (lymphoid infiltrates) transforming into neoplastic plaques and tumors. Arch Dermatol, 2002, 137:949-952.
蕈样肉芽肿由反应性炎症性损害(淋巴浸润)发展为瘤块和肿瘤的观察。对类银屑病与蕈样肉芽肿关系也有评述。

(王贤才,米小霞 译;宁敏磊,强华 校)

第 475 章

斑、丘疹、水疱大疱和脓疱病

Neil J. Korman

斑和丘疹性发疹病

出疹或疹病(exanthem)是急性全身性发疹,它有两大类型:猩红热型和麻疹型。前者(scarlatiniform)为融合性红斑,施压变白,因与猩红热时的皮疹相似而得名(表 475-1)。后者(morbiliform)是红斑和丘疹性皮疹,因与麻疹皮疹相似而得名。药物(第 476 章)和病毒感染都能引起麻疹样皮疹。

猩红热型皮疹

猩红热是感染耳、鼻、咽喉和皮肤的产红疹毒素性 β-溶血性链球菌引起的。最常见于儿童链球菌性创口、烧伤和上呼吸道等感染后。也有个别病例是金黄色葡萄球菌、流感嗜血杆菌和梭菌引起的。循环中的毒素诱导局部产生炎症介质,改变皮肤细胞因子而引发皮疹。患者发热骤起,并有头痛,呕吐,不适,发冷,咽痛等症候。黏膜亦常发红而有淤点,舌常有白膜。咽感染时,扁桃体发红,渗出。发热后出现皮疹,为细小的红斑性丘疹,先在上身,次及全身其他处。面潮红而口周发白。皮疹持续 4 ~5 日,继以细微脱屑。波及范围和持续时间与发疹轻重相关。治疗为苄星青霉素 G(benzathine penicillin G)120 万单位肌注,或青霉素 V 钾口服,1000 mg 每日 2 次,共10 日。多数病人都在 4 ~5 日后恢复,皮疹一般在数周内完全消失。

中毒性休克综合征(toxic shock syndrome)是产毒素性金黄色葡萄球菌株(第 311 章)所致急性热病,次常见病原是链球菌(中毒性休克样综合征)。二者大多见于 20 ~50 岁健康成人。细菌毒素促使肿瘤坏死因子-α 和白介素-1 大量释出,引起发热、皮疹、低血压、组织损伤和休克。本病的特征就是发热,皮疹,血压下降,包括肺、肾、肝、胃肠道的多脏器受累。起病 1 ~2 周后,掌跖脱屑。弥漫性红斑性损害,皮肤皱折处加重,黏膜亦有红斑,结膜受累亦重。金黄色葡萄球菌中毒性休克综合征病例中,约 5% ~15% 血培养阳性;链球菌中毒性休克综合征时可达 50%。治疗为支持疗法,如补液,升压药,适当抗生素,感染处引流等。金黄色葡萄球菌中毒性休克病例须静脉注射萘夫西林(nafcillin)或苯唑西林(oxacillin)每次 2 g,4 ~6 小时 1 次,共 10 ~15 日。链球菌性中毒性休克时,可静注青霉素 G 300 ~400 万单位 4 小时 1 次,加克林霉素(clindamycin)600 ~900 mg 8 小时 1 次,共 10 ~15 日,再继以口服治疗。磺胺嘧啶银乳剂(silver sulfadiazine cream)可使毒素增加,故感染处宜用莫匹洛星(mupirocin)软膏。金黄色葡萄球菌中毒性休克综合征的病死率是 5% ~15%,链球菌中毒性休克样综合征的病死率可能还要高出 5 倍。

Kawasaki 病(川崎病)是病因不明的系统性血管炎,各族类儿童都有受累,但以日本最多。虽然主要累及 5 岁以下幼儿,但成人也有发生。流行病学和临床资料都提示为感染所致,但细菌、病毒和血清学

表 475-1

斑和丘疹性皮疹
猩红热型发疹
猩红热
中毒性休克综合征
Kawasaki 病(川崎病)
麻疹型发疹
麻疹
风疹
传染性红斑
玫瑰疹
丘疹性发疹
传染性软疣
疣

检查尚无所获。临床特征是发热可达2周,高峰可达40℃(104℉),患者呈中毒样。急性期多形性皮疹可为猩红热型,荨麻疹型,麻疹型,或为靶形。发热2日后肛周脱屑,2~3周后延及四肢。嘴唇常出血而干裂;结膜充血;有"草莓"样舌;颈淋巴结发炎。未治病例可能发生心肌炎和冠状动脉瘤,故及时诊断至关重要。其他表现如关节痛和关节炎,尿道炎,无菌性脑膜炎,肺炎,腹泻等。虽然还没有特异性诊断试验,但典型皮疹和心肌炎偕发也很有特征。急性期推荐丙种球蛋白400 mg/(kg·d)静注4日,乙酰水杨酸100 mg/kg可用至退热数日后。亚急性和恢复期一般仍用乙酰水杨酸,剂量可减为8 mg/kg,持续6~8周。Kawasaki病时,水杨酸最佳疗法仍未肯定,此举可使冠状动脉瘤的发生减少一事,也未由对照试验所证实。

麻疹型发疹

麻疹是副黏病毒(第265章)感染呼吸道上皮引起的,传染性很高。潜伏期7~14日。前驱期有咳嗽,鼻卡他,结膜炎等症状。出疹前1~2日先有黏膜疹即Koplik斑出现,持续2~4日。这是颊黏膜上有红晕环绕的蓝白色斑,是麻疹的特异性体征。起病第4~5日发疹,为面部和耳后丘疹,常向躯干和四肢蔓延。根据临床表现即可诊断麻疹。减毒活疫苗的主动免疫,已使麻疹感染发生率大为减少(第16章),也是最重要的预防措施。治疗为支持疗法,注意保持良好水合状态。

风疹(rubella)是披膜病毒科RNA病毒(第366章)感染,患者以幼儿为主,累及皮肤和淋巴结,偶及关节。此病由鼻飞沫传染,潜伏期14~21日,出疹时,传染性最强。儿童可无前驱症状,但成人可能有发热、咽痛、鼻炎等症候。皮疹先为面部的淡红色斑疹和丘疹,以后向躯干和四肢蔓延,持续1~3日。全身淋巴结特别是枕下、耳后和颈淋巴结肿大,是风疹特征。儿童和少年一般可由临床作出诊断,无需实验室检查。但如诊断存疑,则由2周中IgM抗体增高可以证明近期感染。尚无治疗方法,但病情也常为自限性。可作休息和适当补液。最好的防护是预防接种,与麻疹、腮腺炎一并接种(即MMR疫苗),12~15月龄时接种,4~6岁时再种一次(第16章)。

感染性红斑(erythema infectiosum)是人细小病毒B19所致发疹病。潜伏期4~14日,呼吸道飞沫传染。急性感染产生的IgM抗体和免疫复合体形成,沉积在皮肤和关节中。颊部突发鲜红色红斑,1~4日内,肢体出现麻疹样红斑性皮疹,数日内消退为网状(彩页15图475-1)。成人接触细小病毒B19后,手、腕、膝、踝等处出现急性关节病。还可出现颧颊红斑和肢体网状皮疹。根据临床表现诊断,一般无需进一步检验。感染性红斑一般都是良性自限性疾病过程。

玫瑰疹(roseola)即幼儿急疹(猝发疹)(exanthem subitum),是6型人疱疹病毒所致。病毒在白细胞和涎腺中复制。早期侵入中枢神经系统(CNS)可能引起癫痫发作。典型病例是9~12月龄幼儿突发高热(40℃或104℉),持续3日。约15%病儿有发热惊厥。很快热退,全身出现淡红色麻疹样皮疹。皮疹持续2日,为淡红色丘疹或施压色退的红斑。根据发热时无症状,热退出疹,有助于诊断,但风疹和麻疹也须计及。免疫缺陷儿童和成人,常突然发热、违和,有时累及CNS。由病毒分离,血清转化(IgM)或由末梢血中单核细胞检出病毒DNA序列,都能证实诊断。玫瑰疹尚无抗病毒疗法,治疗为支持性。实际上所有免疫功能正常病人都能完全恢复,不留后患,但免疫缺陷病人可能发生慢性感染和多系统并发症。

丘疹性皮疹

传染性软疣(molluscum contagiosum)是大DNA痘病毒引起的皮肤感染,儿童和成人都能受累。皮肤和黏膜表面出现群集性或广泛播散性的光滑而带脐凹的硬实丘疹。HIV感染者的丘疹数量可能成百上千,有些直径可能>15 mm(第417章)。根据临床表现作出诊断。接触性软疣本身是自限性的。治疗目的是破坏皮损。常用疗法都是局部的,如液氮的冷冻疗法,刮除,斑蝥素(cantharidin),足叶草脂(鬼臼树脂)(podophyllin),维甲酸类等。

疣(warts)是人乳头状瘤病毒(HPV)引起的皮肤和黏膜良性增生。现已鉴定到150型以上HPV。虽然有些类型的HPV发生在特定解剖部位,但任何类型HPV都能在任何部位出现。变种有普通疣,生殖器疣,扁平疣,掌跖深疣等。普通疣即寻常疣(verruca vulgaris),为1 mm至1 cm以上硬实丘疹,表面有粗鳞屑(彩页15图475-2),可见于人体任何部位。疣由直接接触传播,上皮屏障破损为其诱因。HPV6,11,16,18,31,35等亚型可能与癌相关。恶变(malignant transformation)虽不常见,但也能见于生殖器疣和免疫缺陷宿主。感染只限于上皮不会发生系统性病毒

传播。诊断可由临床作出。以 Southern 印迹杂交法鉴定病毒 DNA，可用于 HPV 特异亚型的鉴定。现有治疗都是以物理方法破坏病毒所在皮肤，因为尚无特异性抗乳头瘤病毒药物。常用局部疗法如液氮疗法，水杨酸，斑蝥素，足叶草脂，维甲酸，咪喹莫特（imiquimod）等。

紫癜

紫癜（purpura）是血细胞外渗引起的皮内可见出血（表 475-2）。淤点（petechiae）<3 mm，紫癜 >3 mm，不能触及或能触及。严重时，淤点和紫癜性损害还能融合，形成淤斑（ecchymosis），直径已在 1 cm 以上。

非可触性紫癜

非可触性紫癜（nonpalpable purpura）包括日光性紫癜，皮质激素性紫癜，Schamberg 病等。日光性紫癜（solar purpura）是长期日晒和衰老所致，常见于前臂。皮质激素性紫癜（steroid purpura）是长期外用或系统应用类固醇所致，可见于任何部位（第 31 章）。二者都是真皮中血管周围结缔组织改变引起的。Schamberg 病即色素性紫癜性皮病，为小腿毛细血管炎并有黄褐色斑和淤点出现。毛细血管炎则是由于管周淋巴细胞炎症所致红细胞渗出。

表 475-2

紫癜性皮疹

非可触紫癜	可触紫癜
皮肤病	血管炎
日光性紫癜	白细胞破碎性血管炎
类固醇紫癜	Henoch-Schönlein 紫癜
色素性紫癜性皮病	荨麻疹性血管炎
系统性疾病	结节性多动脉炎
特发性血小板减少性紫癜	感染性栓子
肝/肾疾病时的血小板功能失常	脑膜炎球菌血症
骨髓增生症时的血小板增多	淋球菌血症
凝血因子失常	落基山斑疹热
Ehlers-Danlos 综合征	坏疽性深脓疱病
坏血病	
淀粉样变性	
弥散性血管内凝血	
血栓性血小板减少性紫癜	
单克隆冷球蛋白血症	
华法林坏死	
栓子	
胆固醇栓子	
脂肪栓子	
心房黏液瘤所致肿瘤栓子	
心内膜炎栓子	

非可触性紫癜的系统病因包括特发性血小板减少性紫癜（第 277 章），肝肾功能障碍所致血小板功能失常（第 117 章，第 157 章），骨髓增生症时的血小板增多（第 183 章），凝血因子失常（第 179 章）等。Ehlers-Danlos 综合征（第 276 章），坏血病（第 231 章），系统性淀粉样变性（第 290 章）时血管（特别是毛细血管）质地脆弱。

弥散性血管内凝血（disseminated intravascular coagulation；第 179 章），血栓性血小板减少性紫癜（thrombotic thrombocytopenia purpura；第 177 章），单克隆冷球蛋白血症（monoclonal cryoglobulinemia；第 196 章），以及华法林（warfarin）药物反应（第 33 章）时，皮肤血管内血栓形成，也能发生紫癜。弥散性血管内凝血（DIC）可能是感染因素引起的（细菌特别是脑膜炎球菌血症，病毒，立克次体等），也可能是恶性病变如白血病所致（第 188 章）。暴发性紫癜（purpura fulminans）是 DIC 的一种，可有发热和血压下降，常见于儿童细菌或病毒感染后。DIC 和暴发性紫癜时都能见到广泛性紫癜和出血性大疱（彩页 15 图 475-3）。血栓性血小板减少性紫癜（第 177 章）表现为发热，紫癜，肾衰竭，微血管病性溶血性贫血，神经病等。单克隆性冷球蛋白血症可能与白血病，淋巴瘤，多发性骨髓瘤，Waldenström 巨球蛋白血症有关。除广泛性紫癜外，还可见到限于下肢或指（趾）的溃疡。皮肤活检能发现毛细血管内有冷球蛋白沉积。遇寒可使病情加剧。肺、脑、肾血管都能受累。皮肤华法林性坏死是罕见反应，发生在用药第 3～10 日间。最常见部位是乳腺、大腿和臀部。此病与华法林剂量无关，继续华法林治疗，也不会使病程改变。

胆固醇栓子见于严重动脉粥样硬化病人的下肢，是中、小口径动脉被胆固醇晶体封闭所致（第 124 章）。血管操作和溶栓疗法能促使胆固醇栓发生，但也可能是自发的。可能引起淤点或紫癜的其他来源的栓子还有重大损伤后发生的栓子（第 94 章，第 108 章），心房黏液瘤所致肿瘤栓子（第 79 章），感染性心内膜炎发出的栓子（第 310 章），以及非细菌性血栓性心内膜炎（第 94 章，第 188 章）等。

可触紫癜

可触紫癜(palpable purpura)是皮肤血管的炎症性损害所致。白细胞破碎性血管炎(leukocytoclastic vasculitis)就能以这种可触紫癜出现(彩页15图475-4)。白细胞破碎性血管炎可能是特发性的,也可能与脓毒症,药物反应,结缔组织病,冷球蛋白血症,乙型和丙型肝炎感染或癌症等有关。患者能检出免疫复合体,皮肤活检可见血管壁有免疫球蛋白和补体沉积。如能找出病因并加治疗,血管炎常能消失。治疗特发性白细胞破碎性血管炎,可口服秋水仙碱(0.6 mg每日2次),口服氨苯砜(100 mg每日1次),病情最重的可用免疫抑制剂如硫唑嘌呤或环磷酰胺。Henoch-Schönlein紫癜是儿童和青年人的白细胞破碎性血管炎,此前常先有上呼吸道感染及发热,关节痛,腹痛,肾血管炎等症候(第177章)。直接免疫荧光法能由真皮血管发现IgA沉积。荨麻疹性损害持续24小时以上,并有关节炎,面部和喉水肿,血清补体水平减低。有些病人可能发生系统性红斑狼疮(第280章)。结节性多动脉炎(第284章)时,可因动脉血管发炎而使皮肤缺血。皮肤损害一般是溃疡性结节和淤斑。

除血管炎外,皮肤栓子也能引起可触紫癜。感染性栓子可能是由革兰阴性球菌,革兰阴性杆菌,立克次体等引起的;免疫缺陷病人还有念珠菌和机会性真菌。上呼吸道感染后发生的急性脑膜炎球菌血症(第313章),可有头痛,发热,脑膜炎,低血压,弥散性血管内凝血等症候。栓塞性损害可见于躯干和下肢,从1毫米到数厘米不等。播散性淋球菌感染(第346章)表现为发热,关节痛,腱鞘炎等,肢体远端有少量水脓疱(vesiculopustules)和紫癜,或为出血性坏死。落基山斑疹热(Rocky Mountain spotted fever;第355章)是蜱传疾病,表现为头痛,发热,发冷,畏光,肌痛等。皮疹始发于肢端,向心蔓延,为施压色褪的小红斑,发展为淤点、可触紫癜和淤斑。坏疽性深脓疱病(ecthyma gangrenosum)为红斑性丘疹和肿块,发展为中心性紫癜和出血性坏死。铜绿假单胞菌(第344章)是最常见病原,但克雷伯菌、大肠杆菌、沙雷菌等也有记载。免疫缺陷病人可能发生念珠菌和机会性真菌感染所致坏疽性深脓疱病。

水疱大疱病

水疱(vesicles)是直径<5 mm的清晰含液损害,大疱(bullae)是>5 mm的清晰含液损害,皮肤水疱大疱性损害可能是免疫机制、过敏反应、代谢紊乱、遗传缺陷或感染引起的(表475-3)。

免疫机制引起的水疱病

大疱性类天疱疮(bullous pemphigoid)是老人的自身免疫性水疱病,四肢、腋窝、腹股沟和腹部出现绷紧的水疱(彩页15图475-5)。IgG自体抗体与表皮基膜结合,激活补体,故能吸引炎症细胞。这些炎症细胞释出的蛋白酶,使基膜蛋白降解,导致水疱形成。组织学特征是表皮下水疱并有嗜酸性粒细胞浸润。直接免疫荧光法证明基膜有IgG和C3线样沉积。间接免疫荧光法证明循环中IgG抗体是在盐析皮肤(salt-split skin)的表皮侧结合。治疗须视受累程度和病变发展快慢而定。一份多中心随机试验证明:外用超强皮质激素氯倍他索(clobetasol)40 g每日2次涂布大疱性类天疱疮病人皮肤,至病情控制后15日,对中度和重度病例都有效,疗效优于皮质激素口服。[❶]其他治疗如四环素,氨苯砜,硫唑嘌呤,氨甲蝶呤,

表475-3

水疱大疱病

免疫性疾病	**代谢病**
大疱性类天疱疮	迟发性皮肤卟啉病
妊娠疱疹	假卟啉病
黏膜类天疱疮	糖尿病性水疱病
获得性大疱性表皮松解	**遗传性疾病**
疱疹样皮炎	大疱性表皮松解
线性IgA大疱性皮病	单纯性
天疱疮	交接区性
寻常性天疱疮	营养不良性
落叶状天疱疮	**传染病**
附瘤性天疱疮	脓疱病
过敏性疾病	葡菌性烫伤样皮肤综合征
轻型多形性红斑	单纯疱疹
重型多形性红斑(Stevens-Johnson综合征)	水痘
中毒性表皮坏死松解	带状疱疹

麦考酚酸莫非替尔，环磷酰胺等。如不治疗，大疱性类天疱疮常持续多月甚至多年。自行缓解和加剧的情况都有。但即使不予治疗，死亡率也不高。

妊娠疱疹（herpes gestations）是妊娠期间罕见的自身免疫性皮病。虽称疱疹，但与疱疹病毒感染无关。多数病人都有剧痒。脐周荨麻疹性斑块发展为水泡和大疱。皮疹向外周蔓延（彩页15图475-6），但一般不累及面部、掌跖和黏膜。针对大疱性天疱疮抗原Ⅱ产生IgG自体抗体，而该抗原对表皮真皮黏合是至关重要的。抗体结合激活的免疫反应，促使水疱形成。组织学检查可见表皮下起疱，直接免疫荧光法显示基膜有C3线状沉积。治疗以皮质激素为主。轻型病例外用皮质激素即可，广泛性病变时一般须系统服用皮质激素。分娩后1～2周损害即可清除。患者发生早产和所生婴儿小于孕龄的风险增加，故须由有高危妊娠处置经验的产科医师治疗。

黏膜类天疱疮前称瘢痕性类天疱疮，是一组表皮下水疱病，累及黏膜表面。患者口腔、眼、鼻咽、喉、肛门生殖器、食管黏膜等处水疱，愈合即有瘢痕形成，这是发病的主要因素。黏膜类天疱疮有几个亚类。有些病人循环中的IgG自体抗体与盐析皮肤的真皮侧结合，并能识别层连蛋白-5（laminin-5）。第二亚类病人纯属眼病，有针对b4整联蛋白的IgG抗体。第三亚类是黏膜病和皮肤损害。第四亚类只有口腔病变而无皮肤病。组织学检查为表皮下起疱和炎症细胞浸润。直接免疫荧光法证明基膜有IgG，IgA，C3等线样沉积。间接免疫荧光法循环中可见IgG和IgA抗体。治疗应视病变范围、轻重和部位而定，只有口腔病变的，只需封闭下局部应用皮质激素，严重眼病时则需动用泼尼松和环磷酰胺。医疗班子中须有眼、耳鼻喉、皮肤等科医师，严重病例尚须内科医师介入。循环中有IgG和IgA抗体检出的病人，病情常较重。黏膜类天疱疮是慢性病。眼病未治可致失明。

获得性大疱性表皮松解（epidermolysis bullosa acquisita）是获得性自身免疫水疱病，一般见于中年。皮肤损害有两型：非炎症性肢端水疱（瘢痕愈合，形成粟粒疹），广泛性炎症性水疱大疱病。获得性大疱性表皮松解的特征是有针对胶原Ⅶ的IgG自体抗体，而该胶原是锚丝（anchoring fibrils）的主蛋白。这些自体抗体使真皮表皮黏合处发生改变，而有水疱形成。组织学检查时，如取样为机械性大疱损害，可见表皮下水疱，炎症细胞甚少，如为炎症性水疱，则可见中性粒细胞浸润丰富。直接免疫荧光法循环中有IgG自体抗体检出，与盐析皮肤的真皮侧结合。获得性大疱性表皮松解是慢性病，治疗不易，氨苯砜，秋水仙碱，硫唑嘌呤，环磷酰胺等单用或与泼尼松合用，都只偶有效验。环孢素或体外光清除（extracorporeal photopheresis）治疗重病患者，已有成功报道。环孢素因有肾毒性，只能用于病情严重并有重大复发病人的紧急治疗。

疱疹样皮炎（dermatitis herpetiformis）是免疫性水疱病，一般见于中青年。皮肤损害是集群性水疱和糜烂，有剧痒，位于头皮，颈后，肘膝伸侧，臀部等处（彩页15图475-7）。多数病人都有亚临床性谷胶敏感性肠病（gluten-sensitive enteropathy），以去谷胶膳食治疗，即可恢复。单由膳食，有时即能控制皮肤病，清除皮肤基膜的颗粒性IgA沉积。皮肤损害活检可见真皮乳头的中性粒细胞增多性微脓肿。直接免疫荧光法可见所有病人真皮乳头都有颗粒性IgA沉积。疱疹样皮炎可以氨苯砜治疗，一般每日100 mg，长期服用，因为疱疹样皮炎是终生性病变。

线状IgA大疱性皮病（linear IgA bullous dermatosis）是皮肤获得性自身免疫性起疱病，主要损害是丘疹水疱。常累及口腔黏膜。整个成年期都能发生。对大疱性类天疱疮抗原Ⅱ的特异性IgA抗体沉积，导致补体激活，中性粒细胞趋化。释出的蛋白水解酶破坏真皮表皮接合，而致水疱形成。组织学检查可见表皮下水疱或裂隙，以中性粒细胞为主。直接荧光免疫法证明基膜有IgA线样沉积。间接免疫荧光法证明循环中有IgA抗体。氨苯砜每日100 mg长期服用，多数病人都能收效。氨苯砜治疗未效的病例，加用皮质激素系统治疗，可能收效。成年病变为慢性，儿童也有类似情况（即儿童慢性大疱病），经过数年后，可能缓解。

天疱疮（pemphigus）是一组皮肤和黏膜的自身免疫性表皮内起疱病，中年最为常见。寻常性天疱疮（pemphigus vulgaris）的松弛性水疱，见于口咽（彩页16图475-8），躯干，头，颈，以及糜烂区等处。落叶状天疱疮（pemphigus foliaceus）为面部、头皮和上身的红斑、鳞屑、结痂性损害。附瘤性天疱疮（paraneoplastic pemphigus）除眼和口腔起疱外，还有类似多形性红斑的损害，它与内在癌症有关，一般都是淋巴网状组织癌症（第188章）。寻常天疱疮的自体抗体是针对桥粒芯蛋白Ⅲ（desmoglein Ⅲ）的，而落叶状天疱疮的自体抗体则是作用于桥粒芯蛋白Ⅰ。附瘤性天疱疮时，能由循环中自体抗体识别的蛋白复合体，包

括桥粒斑蛋白(desmoplakin)Ⅰ和Ⅱ,大疱性天疱疮抗原Ⅰ,包膜斑蛋白(envoplakin),斑周蛋白(periplakin),桥粒芯蛋白Ⅰ和Ⅲ等。寻常性天疱疮病人皮肤活检,可见基膜上棘层松解。附瘤天疱疮活检可见基膜上棘层松解,角化不良性角质形成细胞(角朊细胞),基细胞空泡形成。

直接免疫荧光法证明寻常天疱疮和落叶状天疱疮病人,细胞表面有IgG沉积,间接免疫荧光法则能显示循环中IgG抗体。附瘤天疱疮时循环中与组织结合的IgG抗体,与寻常天疱疮时并无区别,也能识别单纯上皮的细胞表面,包括肝和心脏。治疗须视病人年龄,受累程度,病情进展快慢,以及天疱疮亚型等酌定。寻常天疱疮病人须系统应用糖皮质激素,而落叶状天疱疮局部应用皮质激素,有时也能控制。激素节用剂有氨苯砜,四环素+烟酰胺,羟氯喹,金制剂,麦考酚酸莫非替耳,硫唑嘌呤,环磷酰胺等。虽然临床经验支持激素节用剂作用,但还很少得到对照研究的证明。因此现在已就氨苯砜治疗寻常天疱疮时的激素节用作用进行试验研究。与良性肿瘤如Castleman病相关的天疱疮,切除肿瘤即可治愈。但与恶性肿瘤相关的天疱疮则甚顽固,虽然也有脉冲式应用皮质激素和环磷酰胺,免疫清除法,免疫消融性大剂量环磷酰胺等治疗成功的个案报道。皮质激素问世前,60%~90%寻常天疱疮和落叶状天疱疮病人都难免一死,现在死亡率已降至5%~10%。附瘤天疱疮预后与相关肿瘤类型相关。良性瘤在肿瘤切除后,皮肤损害也会消失,与恶性肿瘤相关的则预后不良。

可致水疱的过敏反应

多形性红斑(erythema multiforme)是任何年龄都能发生的急性起疱性疹病。轻型多形性红斑是局限性的,黏膜受累甚微或无。重型多形性红斑亦称Stevens-Johnon综合征,是较重的皮肤和黏膜病,特征是血清病症候的再现。中毒性表皮坏死松解(toxic epidermal necrolysis)是多形性红斑的最重表现。轻型多型性红斑的主要损害是红斑和水肿性丘疹,水疱中心呈暗紫色。肢体伸侧可见靶形或虹膜样损害,向心蔓延(彩页16图475-9)。Stevens-Johnon综合征的皮肤损害与轻型多形性红斑相似,但可能是全身性,显示为融合性红斑和荨麻疹样紫癜性损害。Stevens-Johnon综合征时两个以上黏膜表面出现糜烂,包括唇的出血性结痂,眼黏膜溃疡,生殖器受累等。重型多形性红斑有1~14日前驱期症候,如发热、咳嗽、咽痛、呕吐、腹泻等。中毒性表皮坏死松解病人可能也有类似前驱症候,此后迅速继以全身性红斑性损害,发展为融合性红斑而有皮肤压痛。以后很快出现大水疱,破损后皮肤脱失、裸露。

与多形性红斑有关的常见病因有单纯疱疹(特别是复发性轻型多形性红斑)和肺炎支原体等感染,以及药物反应。与Stevens-Johnon综合征和中毒性表皮坏死松解有关的最常见药物是磺胺药,青霉素类,巴比妥盐,卡马西平,苯妥英钠,别嘌呤醇,非类固醇抗炎药(NSAID)等。多形性红斑由临床作出诊断。长期阿昔洛韦抗病毒治疗,已使复发性轻型多形性红斑的突发事件减少。重型多形性红斑的治疗是非特异性的,关键是注意液体和电解质平衡,关注眼病。疑为药物反应时,应停用该药。Stevens-Johnon综合征时,系统性皮质激素治疗须禁忌。中毒性表皮坏死松解的治疗极为困难,但有一份未设对照的研究指出:静脉注射免疫球蛋白,可使预后改善。轻型多形性红斑一般可在2~3周内消失。重型多形性红斑则需3~6周才能消失,死亡率在5%以下。但中毒性表皮坏死松解的死亡率接近30%,最好在重症监护或烧伤病房治疗。

可致水疱的代谢障碍

迟发性皮肤卟啉病(porphyria cutanea tarde)是血红素合成酶尿卟原脱羧酶(uroporphyrinogen decarboxylase)活力缺失引起的(第223章)。患者日照区皮肤质脆易致糜烂和发生大疱,以手背(彩页16图475-10)、前臂和面部为重。糜烂和水疱结痂愈合,留下瘢痕,粟粒疹,色素过多和色素减少性萎缩。多毛征也常见,特别是颞部和颧颊。尿卟啉异常增多。组织学检查可见表皮下起疱,而真皮细胞浸润甚微。直接免疫荧光法证明真皮毛细血管和基膜处有免疫球蛋白和补体沉积。常规治疗为静脉放血(phlebotomy),目的是使血清铁蛋白(ferritin)水平减至正常下限。另一治疗选项是口服氯喹,剂量远低于光防护时所需用量。乙醇和雌激素都须停止,以免病情复发。

假卟啉病(pseudoporphyria)是临床表现类似迟发性皮肤卟啉病的大疱性损害,但组织学上无卟啉异常证据。很多药物都能引起假卟啉病,包括丙酸衍生物的NSAID(如萘普生〈naproxen〉,二氟尼柳〈diflunisal〉,酮洛芬〈ketoprofen〉,萘丁美酮〈nabumetone〉,奥

沙普秦〈oxaprozin〉,甲芬那酸〈mefenamic acid〉),呋噻米(速尿),四环素,喹诺酮类,胺碘酮,环孢素,氨苯砜,阿维甲酯,氟托米酯(flutamide)等。停用诱发药物后,假卟啉病预后甚佳。但病情消失可能也要数月。慢性肾衰竭接受血液透析的病人,可能发生真性迟发性皮肤卟啉病或假卟啉病,治疗极难。

糖尿病(第242章)患者肢体远端偶可发生水疱。但它与糖尿病的轻重、病程长短和并发症等无关。水疱发生机制现仍未详。

可致大疱的遗传病

大疱性表皮松解(epidermolysis bullosa)是一组遗传性大疱病,表现为机械性外伤促使水疱形成。可分为以下亚型:单纯性大疱性表皮松解(表皮内皮肤分离)(彩页16图475-11);接合性大疱性表皮松解(透明层皮肤分离);营养不良性大疱性表皮松解(致密层下分离)。大疱性表皮松解以婴儿期最为难治,因为患儿起疱可能合并感染和脓毒症。很多接合大疱性表皮松解病人可因病情严重而致死亡,一般也是感染所致,有些隐性遗传的营养不良性大疱表皮松解,可能发生转移性鳞状细胞癌而致死亡。与此不同的是,作为接合性大疱性表皮松解较轻形式的单纯性大疱性表皮松解,以及显性遗传的营养不良性大疱性表皮松解,一般不致影响患者寿命。单纯性大疱性表皮松解是为角蛋白5和14编码的基因突变所致。接合性大疱性表皮松解的分子病因不一,已发现层连蛋白5亚单位,大疱性类天疱疮抗原1,α6-整联蛋白,β4-整联蛋白等的编码基因突变。营养不良性大疱性表皮松解是Ⅶ型胶原基因突变所致。大疱性表皮松解是终生病。有些亚型可望随着年龄的增长而有所好转。尚未发现有何药物能矫治基础性分子缺陷。基因疗法正积极探索中。

可致水疱的传染病

脓疱病(impetigo)是表皮浅层的细菌感染。大疱性脓疱病是金黄色葡萄球菌引起的(第311章),而非大疱性脓疱病的病原是A组β-溶血性链球菌(第308章)。大疱性脓疱病以水疱和大疱出现(彩页16图475-12)。损害常在面部,但亦可见于其他任何部位。非大疱性脓疱病以质脆水疱或脓疱出现,破后留下蜜色带痂丘疹或斑块,特别是靠近鼻、口处和肢体。损害发生在正常或已受外伤的皮肤,也可能在原有病变基础上发生,包括疥疮,水疱,异位性皮炎等。大疱性脓疱疮的病原是凝固酶阳性金黄色葡萄球菌,能产生剥脱素(exfoliatin)A和B。毒素促使皮肤在粒层下或粒层内分裂。脓疱病由临床诊断。如局部和口服治疗无效,应建议培养检测药敏。广泛性损害和莫匹罗星(mupirocin)外用无效的病例,口服抗生素如双氯西林(dicloxacillin)或头孢氨苄(cephlexin)。可作轻柔清创。治疗后7~10日,损害消失。非大疱性脓疱病幼儿中,约2%~5%将发生急性肾小球肾炎,一般是在皮肤损害后10日内发生的。

葡萄球菌性烫伤样皮肤综合征(staphylococcal scalded skin syndrome)是产外毒素金黄色葡萄球菌(第311章)所致起疱病。幼儿最常见,但成人肾功能障碍或有免疫缺损时,也能发生。葡萄球菌烫伤样皮肤综合征以发热骤起和压痛性压迫褪色的红斑出现。始于面中部、背部和擦烂区,迅速波及全身。但掌跖和黏膜不被累及。1~2日内出现松弛水疱,很快大片剥脱,留下浅表的裸露区(彩页16图475-13)。此病须由皮肤活检,以与中毒性表皮坏死松解鉴别。葡萄球菌性烫伤样皮肤综合征时表皮上层有水疱出现,而中毒性表皮坏死松解的水疱在真皮-表皮接合处。治疗上,前者首选抗酶青霉素。病情最重时,应静脉注射萘夫西林或苯唑西林2 g 4~6小时1次,共10~14日。但轻型病例只需口服双氯西林500 mg每日4次,共10~14日。

单纯疱疹病毒(HSV)感染(第369章)可能是由1型或2型HSV引起的。HSV感染的特征是能建立隐性感染。通常是以口腔、口周(特别是HSV-1)或生殖器区(特别是HSV-2)的复发性疱疹性损害出现,但原发性龈口炎(一般见于儿童和青少年,病原为HSV-1)和原发性生殖器疱疹(一般为HSV-2所致)都较少见。原发性龈口炎(primary gingivostomatitis)病人有高热、局部淋巴结病和周身违和等症候。原发性生殖器疱疹则有发热,流感样症状,腹股沟淋巴结压痛,无菌性脑膜炎等症候。这些感染都是在红斑基础上发生的群集性水疱。皮肤外伤,冷热作用,遭遇感染,月经来潮等,都能促成复发。免疫缺陷病人可在面部和肛门生殖器区发生慢性糜烂性溃疡。水疱顶部取液作Tzanck涂片,可能有助于确诊(彩页11图472-6),但病毒培养仍为诊断的金标准。直接荧光抗体试验是立足于抗原的检测技术,不但能当天获得结果,还能区分单纯疱疹与

带状疱疹,现已广泛采用。对健康者,单纯疱疹感染是自限性。治疗旨在缩短当前发作病程和防止复发。伐昔洛韦(valacyclovir)和泛昔洛韦(famciclovir)是密切相关的有效药物,口服后生物利用率高。

水痘(chickenpox;varicella)是水痘-带状疱疹病毒(VZV;第367章)引起的,通常是儿时疾病,但成人受累,发病率更高。接触病毒后10~21日出现皮肤损害。头皮、面部、躯干和肢体近端出现红斑,迅速发展为丘疹,水疱,脓疱,结痂(彩页16图475-14)。成人皮疹可能波及更广,发热时间长,并可伴发肺炎。一般都由临床诊断,但有时须由直接荧光抗体或培养证实。健康儿童无需治疗,因为水痘是自限性的。成人则应口服阿昔洛韦(acyclovir),800 mg每日5次,疗程7日。水痘疫苗12~18月龄健康儿童可给1剂,13岁以上易感者可给2剂(间隔4~8周)。

带状疱疹(herpes zoster)是过去感染水痘病毒(VZV)的再活化,此病以老人和免疫缺陷者较多,典型症候是红斑基础上出现的群集性疼痛性疱疹样水疱,局限于由某一感觉神经配置的皮肤表面,此前常先有神经根性疼痛(彩页16图475-15)。主要症候是受累皮区(dermatome)所感疼痛,疼痛可能很重,皮肤损害消失后仍可存在("疱疹后神经痛",postherpetic neuralgia)。免疫缺损病人更易发生皮肤损害播散和累及膀胱、肺和CNS等脏器。阿昔洛韦(800 mg口服每日5次疗程7日)及其衍生物伐昔洛韦(500 mg每日3次疗程7日)或泛昔洛韦(500 mg每日3次疗程7日)都是有效疗法,可用于活动性病损,防止疱疹后神经痛的发生。免疫缺损病人,阿昔洛韦应静脉注射(10 mg/kg 8小时1次,疗程7~10日)。抗病毒药投用愈早,收效愈好:病程缩短,防止或减轻疱疹后神经痛的发生。疱疹后神经痛持续3月以上的病人,加巴喷丁(gabapentin)每日1600或2400 mg有效,可使疼痛大为减轻。

脓疱性皮疹

寻常痤疮(acne vulgaris)是最常见皮肤脓疱性损害。一般累及十多岁少年,但损害可能持续到成年。初发损害称为粉刺(comedone)有闭合(白头)和开放(黑头)之分。进入青春期后产生的雄激素,刺激皮脂腺释出皮脂。毛囊皮脂腺通道由于角化失常而使皮脂流出受阻,即可形成粉刺。细菌(痤疮丙酸菌〈*Propioibacterium acnes*〉)在粉刺内繁殖,毛囊皮脂腺单位破裂,皮脂外渗到周围真皮中,引起丘疹,脓疱,囊肿等损害。轻型病例治疗只需外用过氧化苯甲酰(benzoyl peroxide),维甲酸(tretinoin),阿达帕林(adapalene),他扎罗汀(tazarotene)等,促使毛囊角化恢复正常。局部加用抗生素,有助于控制炎症性丘疹和脓疱。病情较重的,须口服四环素(每日250~1000 mg),多西环素(每日200 mg)或米诺环素(每日200 mg),都有抗炎和抗菌作用。另一治疗方法是口服含炔雌醇(ethinyl estradiol)和诺孕酮(norgestimate)的避孕药,治疗妇女痤疮,疗效在安慰剂之上。异维甲酸(isotretinoin;Accutane)可使皮脂腺缩小,皮脂生成减少,但因有致畸性(teratogenicity)和其他重要副作用,因此只宜限用于严重囊肿性损害。使用油基美容和护发制品,痤疮可能加剧。雄激素类药物,系统应用皮质激素,锂盐,苯妥英钠,苯巴比妥,异烟肼等药物,以及多囊卵巢病和肾上腺或卵巢肿瘤等内分泌病,都有可能引起痤疮样皮疹,或使已有痤疮更为加剧。

酒渣鼻(rosacea)是面部的慢性炎症性病变,累及毛囊皮脂腺单位和血管,一般在中年发生。面中部出现红斑,毛细血管扩张,红斑性丘疹,脓疱等损害。发生在眼部时(眼红斑痤疮,ocular rosacea),可能引起角膜炎,虹膜炎,睑炎,复发性霰粒肿等,应请眼科医师处理。最重型酒渣鼻可因皮脂腺增生而形成球形大红鼻即鼻赘(rhinophyma)(彩页17图475-16)。面部易发潮红的人,更易发生酒渣鼻。遇冷,辛辣食品,热饮料,饮酒,情绪激动等,都可发生面部潮红。随着时间的推移,潮红反应持续时间越来越久,终至持续不退。轻型病例抗生素(如1%甲硝唑)外用有助。病情更重的,须口服四环素500 mg每日2次,持续3~4月,再视耐受情况缓减。壬二酸(azelaic acid)凝胶(15%)可使丘疹脓肿性酒渣鼻明显减轻。

口周皮炎(perioral dermatitis)是口和眼周的红斑丘疹和脓疱性损害,以及鳞屑性斑片(彩页17图475-17)。多数病人都曾长期误用强效局部皮质激素制品。停用皮质激素,改用四环素250 mg每日2次,口服6周,皮疹常能消除。

急性发疹性脓疱病(acute exanthematous pustulosis)是全身性脓疱疹伴有发热,常为抗生素所致。用药后2日内出现脓疱,始于面部或皮折处,迅速播散(彩页17图475-18)。2周内可望自行消失。

脓疱性银屑病(pustular psoriasis)是银屑病(第474章)的一种,位于掌跖或波及全身。全身性病变

时可有发热和白细胞增多,故须系统治疗。淋球菌血症和系统性念珠菌病时的细菌或真菌性栓子也能引起脓疱(见"紫癜")。

毛囊炎是葡萄球菌感染所致毛囊发炎,可使个别毛囊及其相关的毛囊皮脂单元出路受阻。毛囊炎以糖尿病、肥胖和免疫缺陷病人发生较多。原发损害是脓疱和一中心毛发。主要累及头皮,大腿,躯干,腋窝,腹股沟等区。有时感染延伸较深,进入真皮,形成更大的潮红结节,来自一个毛囊的是疖,来自多个毛囊的是痈。治疗为口服抗生素如头孢氨苄 500 mg 每日 2 次,疗程 14 日,可使感染消失。病情较轻的外用抗生素和抗菌药皂有助。

假单胞菌性毛囊炎(*Pseudomomas* folliculitis)是铜绿假单胞菌(*P. aeruginosa*)污染的热水盆浴所致,典型表现是沐浴时浸泡的皮区出现丘疹和脓疱(彩页 17 图 475-19)。糠秕孢子菌性毛囊炎(*Pityrosporum* folliculitis)是痤疮样瘙痒性皮疹,见于上背和胸、臂、面部等处,病原是卵圆糠秕孢子菌。

嗜酸性脓疱性毛囊炎(eosinophilic pustular folliculitis)是有剧痒的无菌性毛囊炎,一般发生在 HIV(第 409 章)阳性患者的面、胸、背部。确诊须作皮肤活检。治疗甚难,有强效皮质激素外用,抗组胺药,紫外光疗等选项。

A 级论证文献

❶Joly P, Roujeau JC, Benichou J, et al. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. N Engl J Med, 2002, 346:321 - 327.
皮质激素口服和外用,治疗大疱性类天疱疮的比较。

❷Rice AS, Maton S, Postherpetic Neuralgia Study Group. Gabapentin in post herpetic neuralgia: A randomized, double blind, placebo-controlled study. Pain, 2001, 94:215 - 224.
加巴喷汀治疗疱疹后神经痛的随机双盲安慰剂对照试验。

❸Thiboutot D, Thieroff-Ekerdt R, Graupe K. Efficacy and safety of azelaic acid (15%) gel as a new treatment for papulopustular rosacea: Results from two vehicle-controlled, randomized phase Ⅲ studies. J Am Acad Dermatol, 2003, 48:836 - 845.
壬二酸 15% 凝胶作为治疗丘疹脓疱性酒渣鼻的新疗法,经两种赋形剂对照的随机Ⅲ期试验证明安全、有效。

推荐阅读

Baker BA. Valacyclovir in the treatment of genital herpes and herpes zoster. Expert Opin Pharmacother, 2002, 3:51 - 58.
伐昔洛韦治疗生殖器疱疹和带状疱疹疗效评价及与其他抗病毒疗法的比较。

Fontaine J, Joly P, Rouheau JC. Treatment of bullous pemphigoid. J Dermatol, 2003, 30:83 - 90.
大疱性类天疱疮治疗综述。

Gibson LE. Cutaneous vasculitis update. Dermatol Clin, 2002, 19:603 - 616.
有关皮肤血管炎的综述,包括发病机制,临床类型和治疗等。

Ladhani S. Recent developments in staphylococcal scalded skin syndrome. Clin Microbiol Infect, 2001, 7:301 - 307.
葡萄球菌性烫伤样皮肤综合征的新进展,包括病理生理,诊断和治疗等内容。

Schneede P. Genital human papillomavirus infections. Curr Opin Urol, 2002, 12:57 - 61.
有关生殖器人乳头状瘤病毒感染的精彩综述。

(王贤才,米小霞 译;宁敏磊,强华 校)

第476章
荨麻疹,药疹,结节和肿瘤,萎缩性皮肤病

Madeleine Duvic

荨麻疹

荨麻疹(urticaria)是最常见皮肤反应类型之一(图476-1)。很多抗原和物理刺激如冷、压、阳光等,都能引起荨麻疹(第269章;表476-1)。荨麻疹可能是变应性IgE介导的1型过敏反应,也可能是非免疫性物理因素引起的。肥大细胞(mast cells)脱粒,释出组胺(histamine)及其他因素如过敏反应的慢反应物质,即可引起荨麻疹。血浆从毛细血管和毛细血管后小静脉暂时逸入真皮,就能引起一种界限分明的淡红色隆起性损害。

接触抗原一般只需数分钟到数小时,就能发生荨麻疹。IgE介导的变应性荨麻疹反应的最常见激发因素是药物(特别是青霉素,磺胺药,其他抗生素,造影剂等),食品(贝类,浆果中水杨酸盐,西红柿,酵母,蓝乳酪中青霉素),食品添加剂(苯甲酸钠),坚果,昆虫叮螫(蚊,蜂,黄蜂,疥螨,动物螨类)等。荨麻疹的非免疫介质如阿司匹林,阿片类,以及通过前列腺素途径和肥大细胞脱颗粒的物理因素作用。急性荨麻疹可能是皮肤接触抗原引起的,如胶乳(植物乳液),可能发展为过敏反应。荨麻疹也可能是隐性感染的表现或前兆,特别是链球菌性咽炎(儿童)和病毒性肝炎(成人)。与风湿热有关的游走性荨麻疹反应即边缘性红斑(erythema marginatum)(图476-2),特征是可在数小时内改变位置的短暂扇形损害。

单个荨麻疹损害微红色,压之褪色,高出于皮肤



图476-1 荨麻疹。

表476-1

荨麻疹的常见原因
可能伴有血管性水肿和过敏反应的荨麻疹:
血制品:红细胞,血小板,丙种球蛋白
药物
抗生素:青霉素类,头孢菌素类,磺胺药,异烟肼
阿司匹林、水杨酸,苯甲酸,保泰松
抗惊厥剂:乙内酰脲
化学治疗:多柔比星,柔红霉素,L-天冬酰胺酶,苯丁酸氮芥,环磷酰胺,美法仑,氮甲蝶呤,氮芥,丙卡巴肼
右旋糖酐
阿片类
奎尼丁
放射对比染料,碘
环境因素:动物毛屑或蛋白,甲醛,花粉,真菌,植物,胶乳,塑料管道,运动,热,冷,阳光
食品:浆果类,蛋,乳,坚果,西红柿,贝类,豆类
食品添加剂:苯甲酸钠,酒石黄(黄染料#5)
激素
感染:链球菌,葡球菌,鼻窦炎或脓肿,病毒性肝炎,Epstein-Barr病毒性单核细胞增多,念珠菌
昆虫叮螫或毒液:膜翅类,蚊,螨
疫苗
荨麻疹样皮疹和反应性红斑:
多形性红斑:单纯疱疹,DNA病毒,支原体肺炎,药物
边缘性红斑:链球菌性风湿热
幼年性类风湿性关节炎
慢性游走性红斑:疏螺旋体感染
离心性环形红斑:癣,药物
匐行性红斑(常与癌有关)
色素性荨麻疹(肥大细胞病)

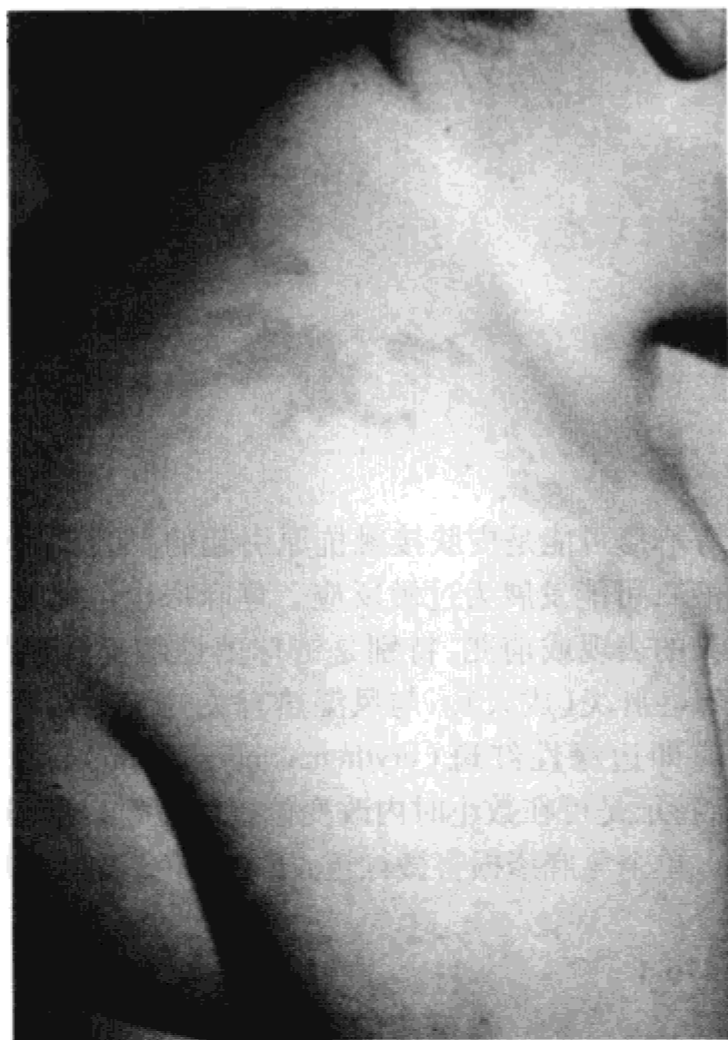


图 476-2 边缘性红斑。

表面。损害中心可能比周边发白。蚊类叮螫（第 271 章）是荨麻疹性损害的原始代表。单个荨麻疹可以融为巨块或环状，即巨大荨麻疹，这在血清病（第 43 章）时尤为常见，此时还伴有关节痛和发热。荨麻疹融合，其下软组织或黏膜也可出现肿胀（血管性水肿），还可伴发过敏反应而有喉水肿（第 270 章），这是危及生命的急症。素称正常的人皮肤受压或在皮肤上写划，也可引起组胺的自动释出，引起风团潮红反应，即皮肤划痕症（dermatographism）。

其他物理刺激如冷，热，阳光，运动等，也有可能引起荨麻疹。在皮肤上放冰块，就可能引起冷荨麻疹，从放置冰块到荨麻疹发生相隔时间和荨麻疹持续时间，与病情轻重相关，因此突然浸入冷水时，可能危及生命。受热、运动和劳动，可能发生较小的损害，即胆碱能性荨麻疹。运动诱发的过敏反应可能是遗传性的，但缺陷何在现仍未详。接触阳光和水所致荨麻疹（阳光荨麻疹〈solar urticaria〉和水源性荨麻疹〈aqnagenic urticaria〉）是比较少见的物理性荨麻疹。相形之下，无明显皮肤损害的瘙痒，就是最轻类型的荨麻疹反应了。

荨麻疹一般都是短暂和自限性的，无血细胞逸入皮内，血管也未受到伤害。慢性荨麻疹是历时 6 周以上又见复发的荨麻疹。慢性荨麻疹的最常见原因是服用与阿司匹林或水杨酸盐有交叉反应的药物，如苯甲酸钠（sodium benzoate）（常用食品防腐剂），酒石黄（tartrazine）（#5 黄染料）。隐性感染（鼻窦炎，胆囊病，幽门螺杆菌、酵母感染，牙脓肿，静止性肝炎）和胶原性血管病及肿瘤（特别是淋巴瘤）等，也能引起慢性荨麻疹。C1 脂酶抑制物缺乏，可以以慢性荨麻疹和血管水肿出现（第 269 章）。虽然全面检查有助于诊断，但慢性荨麻疹病因可能仍难肯定。

荨麻疹性损害存在 24 小时以上，应想到是否潜含血管损害。但荨麻疹性血管炎与荨麻疹的鉴别须作活检，因为荨麻疹是没有血管损伤的。多形性红斑（第 375 章）常见于单纯疱疹感染、其他病毒或药物，它是异质性损害，既有荨麻疹，又有血管炎成分的靶形或牛眼状损害；中心深红，外周是淡红的荨麻疹性边缘（彩页 16 图 475-9）。如有血管损害或紫癜存在，即称**白细胞破碎性血管炎**（leukocytoclastic vasculitis），也是皮肤血管过敏反应的最重要表现（彩页 15 图 475-4）。

系统性肥大细胞病（第 272 章）可以荨麻疹出现，可能伴有胃肠反应。被称为色素性荨麻疹的肥大细胞病时，抚摩损害即有荨麻疹出现，是为 Darier 征。如无已知抗原，慢性特发性荨麻疹往往是应激引起的。

表 476-2

荨麻疹的治疗

1. 避免引发因素
2. 按病情轻重用药
   A. 轻至中度急性荨麻疹
      口服抗组胺类如苯海拉明 10～50 mg PO q12h 或羟嗪 10～25 mg PO q8h；非镇静性制剂亦可，如西替利嗪 5～10 mg 或氯雷他定 10 mg qd
   B. 重度荨麻疹伴有或无血管性水肿
      抗组胺类 PO 或 IV
      皮质激素 PO，IM，或 IV，视病情而定
   C. 过敏反应
      A—气道（Airway）：插管
      B—呼吸（Breathing）：给氧
      C—循环（Circulation）：立即皮下注射水剂肾上腺素 1:1000 溶液 1 mL，静注盐水或扩容剂
      IV 皮质激素 IV
      组胺-1 和组胺-2 拮抗剂（苯海拉明和雷尼替定各 50 mg）
   D. 慢性特发性荨麻疹：联合疗法
      非镇静性抗组胺药：西替利嗪 10 mg/d 或非索非那定 20～240 mg 每日 2 次，单用或加孟鲁司特 10 mg/d；或 H1、H2 拮抗剂（苯海拉明与雷尼替定各 50 mg），必要时小剂量皮质激素（从严掌握）

治疗

荨麻疹的处理须视病情轻重和时间长短而定(第269章)。只限于皮肤的轻度荨麻疹,可用传统抗组胺药(苯海拉明,羟嗪)或无镇静作用的新药如特非那定(terfenadine;Seldane),西替利嗪(cetirizine;Zyrtec),氯雷他定(loratadine;Claritin)等,根据需要,间隔服药(表476-2)。急性荨麻疹常以苯海拉明25~50 mg口服治疗。如荨麻疹甚重,可短程服用皮质激素,剂量可用到1 mg/kg。伴有喘息和过敏反应(过敏性休克)的荨麻疹,应立即皮下注射肾上腺素,静脉注射皮质激素。

慢性荨麻疹寻找病因,清除抗原,比反复或长期应用皮质激素或抗组胺药更为可取。但阿司匹林类及其他可能成为病因的药物,皆不可用。如追溯病史终无所获,应建议作变应性测试(第265章)。如损害已存在1日以上,应做活检以确定是否有血管炎和肥大细胞病存在。疑为感染,胶原血管病或肿瘤时,也应全面检查。

药疹

药物反应已发现与所有类型皮肤反应有关,从轻度自限性到危及生命的严重反应都能见到(表27-5)。周密的用药史至关重要。多数药疹(drug rashes)都是即发性(荨麻疹)或迟发性过敏反应(发疹)。即发反应如瘙痒,荨麻疹,血管性水肿,过敏反应等,是用药后数分钟至数小时内发生的(见前),但是与药物有关的最常见损害是鲜明的淡红至橙红色斑疹,首次用药后早如7~10日或迟至14日后出现。迟发性过敏反应可能是斑性和丘疹性,麻疹样性,环状红斑性,或为融合性红斑(彩页17图476-3)。一旦对某一药物致敏,再用该药时,就能发生皮疹,一般是在24~72小时内出现。药物过敏反应一般是对称性的,特征是从上身或面部开始,以后发展到下肢,此时由于重力作用可能伴有紫癜性损害。

迟发性过敏反应是T细胞浸润所致,有时还有嗜酸性粒细胞。辅助性T细胞数量较多,但角质形成细胞损伤时,则是表达粒酶(granzyme)B和穿孔素(perforin)的CD8$^+$抑制细胞。末梢血中嗜酸性粒细胞亦可增多,这是白介素-5和嗜酸性粒细胞趋化因子(eotaxin)诱导的。

药疹不一定都有瘙痒,如有,也有助于诊断,药疹的鉴别诊断须包括病毒性发疹(第475章),移植物抗宿主病或同种骨髓移植后白细胞恢复性皮疹,链球菌(猩红热;第475章)和葡球菌(中毒性休克综合征;第475章)感染伴随的红斑性皮疹,胶原血管病的急性表现等。传染性单核细胞增多症(第371章)时,应用氨苄西林(ampicillin),也能出现类似皮疹。

停药后,迟发性过敏反应约在1周后消失。皮质激素如曲安西龙(triamcinolone)0.01%乳剂涂布患处每日数次,抗组胺药口服每日3~4次,可使瘙痒减轻,用药数日还可缩短病程。

过敏反应特重并有嗜酸性粒细胞增多和系统症状的药疹(DRESS),最常见于苯妥英钠和卡马西平以及别嘌呤醇与噻嗪类利尿剂合用时(彩页17图476-4)。DRESS可能迟至4~6周后出现,持续时间则比经典性药疹长,并向全身发展,即使停药,亦可甚严重。继续用药,则可发生全身性剥脱性红皮病(generalized exfoliative erythroderma),中毒性坏死松解(toxic necrolysis),以及系统性过敏反应包括肝炎(50%),肾炎(10%)和较少见的肺炎,心肌炎,心包炎,类似单核细胞增多症或T细胞性淋巴细胞瘤的非典型淋巴细胞增多和淋巴结病等。有脏器受累的,死亡率约10%,一般死于肝衰竭。

成人发生水疱性损害如多形性红斑(彩页16图475-9),Stevens-Johnson综合征或中毒性表皮坏死松解(彩页18图476-5),几乎都与药物有关,常见的如别嘌呤醇,苯妥英钠,磺胺药等(表27-5)。

严重药物反应也可以血管炎、中性粒细胞性皮疹和溃疡形成出现。血管炎又可按受累血管大小,细胞反应和免疫复合体性质分类。**白细胞破碎性血管炎**(第475章)就是最常见的皮肤血管炎性药物反应(彩页15图475-4)。中性粒细胞性药物反应如碘疹(iododermas)和溴疹(bromodermas)以及药物性Sweet综合征(见"*炎症和造血性丘疹与肿瘤*")和急性全身性发疹性脓疱病(彩页17图475-19),后者的特征是在红斑性基础上发生的无数(>100)非毛囊性角质层下小(<5 mm)脓疱,常由皮折处开始,或在面部。皮疹出现前或发疹时,可有高热和末梢性中性粒细胞

增多。脓疱是无菌性的,持续5~10日,继以脱屑。90%病例是药物引起的,抗生素类一般在用药2~3日内出现,其他药物是1~2周后发生,脓疱约在15日内消失。这种综合征也称脓疱性药疹,皮质激素停药后脓疱性银屑病,中毒性脓疱性皮病。严重时可能与中毒性表皮坏死松解混淆,但死亡率只有1%~2%。皮肤斑贴试验(patch testing)常为阳性。

表 476-3

迟发性过敏反应药疹分类

斑丘疹性皮疹:任何可在首剂7~10日后发疹的药物
- 别嘌呤醇
- 抗生素类:青霉素,磺胺药
- 抗癫痫药:苯妥英钠,苯巴比妥
- 降压药:卡托普利,噻嗪类利尿剂
- 造影剂:碘
- 金盐
- 降血糖药
- 甲丙氨酯(眠尔通)
- 吩噻嗪类
- 奎宁

有嗜酸性粒细胞增多和系统症状的药疹(DRESS)
- 抗惊厥剂:苯妥英钠,苯巴比妥
- 抗生素:磺胺药,米诺环素,氨苯砜
- 别嘌呤醇
- 吩噻嗪类

多形性红斑/STEVENS-JOHNSON 综合征
- 磺胺药,苯妥英钠,巴比妥盐,卡马西平,别嘌呤醇,阿米卡星,吩噻嗪类
- 中毒性表皮坏死松解:同多形性红斑,还有乙酰唑胺,金盐,呋喃妥因,喷他佐辛,四环素,奎尼丁等

急性全身性发疹性脓疱病(AGEP)
- 抗生素:青霉素类,大环内酯,头孢菌素类,克林霉素,亚胺培南,喹诺酮类,异烟肼,万古霉素,米诺环素,多西环素,利奈唑胺
- 抗疟药:氯喹和羟氯喹
- 抗真菌药:特比萘芬,制真菌素
- 抗惊厥药:卡马西平
- 钙通道阻滞剂
- 呋噻米(速尿)
- 系统性皮质激素
- 蛋白酶抑制剂

胶原血管性或狼疮样反应
- 普鲁卡因胺,肼屈嗪,苯妥英钠,青霉胺,三甲双酮,甲基多巴,卡马西平,灰黄霉素,萘啶酸,口服避孕剂,普萘洛尔

结节性红斑
- 口服避孕剂,青霉素,磺胺药,利尿剂,金盐,可乐定,普萘洛尔,阿片类
- 固定性药疹:酚酞,巴比妥盐,金盐,磺胺药,甲丙氨酯,青霉素,四环素,镇痛剂

表 476-4

与阳光过敏性有关的药物

光毒性	光变应性
氯丙嗪	异丙嗪
肼屈嗪	灰黄霉素
左氧氟沙星	氯噻嗪
普鲁卡因胺	降血糖药
补骨脂素	
卟啉	
四环素类	
噻嗪类利尿剂	
磺胺药	

固定性药疹(fixed drug reaction)是每次服药时都在同一部位发生的皮疹。口腔黏膜和生殖器区是最常受累部位。损害可以红斑初现,以后变灰变褐。含酚酞(phenolphthalein)的缓泻剂、巴比妥盐和对乙酰氨基酚(acetaminophen)等都是常见病因。发生固定性药疹的皮区如果移植到另一部位,也会把反应带过去,提示局部抗原在此型反应中的重要性。

光与药物联合作用(表476-4)引起的光敏反应(第474章)可能极重,噻嗪类,四环素,磺胺药,抗精神病药,肼屈嗪等常与光敏性有关。

变应性接触性皮炎是T细胞介导的迟发性过敏反应,可由局部用药引起。临床上接触性皮炎即表现为用药区的红斑和小水疱,但还可向外蔓延(所谓"ID"反应)。常见接触性致敏物如"多新杆"(多黏菌素B、新霉素),杆菌肽,苯海拉明,多西平,利多卡因,羊毛脂,汞,对氨苯甲酸(PABA)等。

药物可使已有皮肤病加剧。光致敏药可使红斑狼疮和迟发性皮肤卟啉病加剧。

良性结节和肿瘤

皮肤是由表皮,真皮,皮下组组,血管等组织构成的器官。皮肤还有很多游走细胞(第471章),都能发生良性和恶性肿瘤。小结节最易触得而不是看到,因为它们都在真皮或在皮下组织。表皮发生的损害一般被认为是丘疹(疣,皮脂腺增生;第475章)或斑块(银屑病,Bowen病;第475章),而不是结节,除非

表 476-5

皮肤肿瘤和结节

良性非色素性肿瘤和结节
　表皮:疣,软垂疣,毛外根鞘瘤,皮脂腺增生
　附件:表皮囊肿,汗管瘤,毛囊囊肿,毛母质瘤,大、小汗腺瘤
　真皮和皮下:脂肪瘤,血管脂肪瘤,神经纤维瘤,平滑肌瘤

良性色素性肿瘤和结节
　表皮:脂溢性角化病
　黑色素细胞性复合痣(交界痣扁平)
　Spitz 痣(良性幼年性黑色素瘤)
　蓝痣
　皮肤纤维瘤

恶性非色素性肿瘤和结节
　基底细胞癌(结节性,浅表性,硬斑性,色素性)
　鳞状细胞癌(光化性角化病,Bowen 病,角化棘皮瘤)
　皮肤 T、B 细胞性淋巴瘤
　无黑色素性黑色素瘤
　Merkel 细胞癌
　皮脂腺和大汗腺附件癌

恶性色素性肿瘤和结节
　色素性基底细胞癌
　恶性黑色素瘤:原位,浅表性,结节性,肢端雀斑样痣性
　隆突性皮肤纤维肉瘤

关节上炎症性结节
　Gottren 丘疹(皮肌炎)
　痛风石
　Heberden 小结(骨关节炎)
　多中心性网状组织细胞增生病(附瘤综合征)
　类风湿性小结
　环状肉芽肿

下肢炎症性小结
　脂膜炎
　血管炎:结节性动脉周围炎

皮肤代谢性小结
　淀粉样变性
　痛风石
　黄瘤,渐进性坏死性黄肉芽肿
　黄斑瘤

血管性损害
　良性:鲜红斑痣,血管角化瘤,蜘蛛状血管瘤,蓝橡皮奶头样大疱性痣,化脓性肉芽肿
　恶性:Kaposi 肉瘤,血管肉瘤

是恶性基底细胞或鳞状细胞癌入侵真皮或侵袭性黑色素瘤(第 209 章)。结节可能触之为一团块,但不能看到,除非上覆表皮已有反应,如色素沉着,红斑,脱屑等。结节可有压痛,也可无症状,单个或多发不一。可能带有血管的紫色,也可能破溃形成溃疡。

结节可分为炎症性(肉芽肿,血管炎,或脂膜炎),感染性,代谢性,也可分为良性和恶性肿瘤,起于皮肤或入侵细胞(表 476-5)。较小而对称的结节,比生长迅速而较大或侵入周邻组织的损害,更可能是良性的。任何改变迅速的皮肤损害都应注意检查。结节切除活检要深达脂肪层面,以利组织病理学诊断;诊断存疑时,损害培养亦不可少。

表皮良性肿瘤

皮肤顶层是无血管表皮,由居留(常驻)角质形成细胞(resident keratinocytes)和游走性黑色素细胞,Langerhans 细胞构成,疾病状态时还有炎症细胞(第 471 章)。来自毛囊附近的表皮干细胞,分化为附件毛囊和腺体(皮脂腺和大、小汗腺),也能发生良性和恶性肿瘤。

最常见的表皮良性肿瘤是**脂溢性角化病**(seborrheic keratoses),它是疣状卵圆形损害,边缘规整,常阜起而像是钉入皮肤(彩页 18 图 476-6)。脂溢性角化病来自角质形成细胞克隆。脂溢性角化病可以常染色体显性遗传方式大量出现。它也可能是内部癌症信号,癌组织正在产生生长因子如表皮生长因子等。脂溢性角化病质地脆弱,不难刮除。颜色可能发白,或为肉色,微红,发黄,棕褐,发黑等。同一病人同一损害,可能有几种不同颜色。脂溢性角化病与黑色素细胞癌,黑色素瘤,色素性基底细胞癌等的鉴别是:它的表面有白至黄色角化囊肿(horn cysts)存在,后者以放大镜下观察最为真切。脂溢性角化病虽为良性,但须与其他色素性损害鉴别,特别是浅表蔓延性黑色素瘤(中册彩页 15 图 209-3)。

丘疹性损害(第 475 章)包括人乳头状瘤病毒(HPV)引起的**疣**(彩页 15 图 475-2)。指/趾鳞癌和角化棘皮瘤也能检出 HPV,这是一种境界明显的半球形低度鳞状细胞癌,生长迅速,可在 6~8 周后自行退化。疣状肢端皮炎(acrodermatitis verruciformis)是外观如脂溢性角化病的多发性疣(见后),发生在肢体,能长成鳞癌。**毛外根鞘瘤**(tricholemmomas)是疣状上皮损害,与 Cowden 综合征有关,该综合征内容已界定为牙龈疣状丘疹,毛外根鞘瘤(彩页 18 图 476-7),纤维性丘疹,以及涉及乳腺、甲状腺、卵巢和

小脑的多发性错构瘤（第200章），与*PTEN*基因突变有关。**传染性软疣**（molluscum contagiosum；第417章，第475章）（彩页18图476-8）是1～5 mm圆顶小丘疹，中央有凹，病原是一种DNA病毒，常见于儿童和免疫缺陷病人。有结肠癌家族史的病人头皮如有表皮样肿瘤，有助于Gardner综合征（第200章）的诊断。

附件肿瘤（adnexal tumors）来自毛囊、皮脂腺或其他腺体，常见于面部。**毛发上皮瘤**（trichoepithelioma）的特征与基底细胞癌相似，而皮脂腺增生则为有中央凹的黄色小丘疹。**皮脂腺癌**（sebaceous carcinoma）为面上部或眼睑的孤立性损害，也可能是包括家族性乳腺和结肠癌的Muir-Torre综合征的标志，表皮和皮脂腺囊肿以痤疮或单个硬实结节出现，中心有孔，内含皮脂或角蛋白。

光化性角化病（actinic keratoses）发生在裸露区DNA被阳光损伤的角质成形细胞，这是浅表鳞状细胞癌（Bowen病）和侵袭性鳞癌（第209章）的前驱性损害。光化性角化病是0.1～1.0 cm白或淡红色鳞屑性损害，见于前臂，手，面，头皮等处（彩页19图476-9）。质地粗糙，但不发硬。单个损害可局部破坏清除。但淡红或红色鳞屑性损害如有硬结、厚痂、溃疡或疼痛，即须取样活检，以排除侵袭性鳞状细胞癌。由于发生光化性角化病的皮肤已受光照损害，可能已有p53突变，因此更有效的治疗方法是全区皆以50%5-氟尿嘧啶乳剂涂布，每日1次，共2周，或每周2次，共8周，佐以抗生素外用，但疗程可较短。

皮肤游走细胞的良性肿瘤

黑色素细胞痣

良性黑色素细胞痣（benign melanocytic nevi）是散在的黑色素细胞巢，儿时和青年时期获致，并经受过阳光照射的刺激。痣要与恶性黑色素瘤鉴别（第209章）。痣常随年龄增长而退化，还可在妊娠期间改变颜色。良性黑色素细胞痣是黑色素细胞巢在表皮交界区（交界痣）、真皮（皮内痣）或二者兼具（复合痣）发生的。外观如何，决定于类型和损害形成时间的长短。**交界痣**（junctional nevi；彩页19图476-10）小而低平，浅至深褐色。**皮内痣**（intradermal nevi）软，是肉色或淡红丘疹，边缘和表面光整。**复合痣**（compound nevi）也是丘疹，但有棕褐色素沉着。蓝痣（blue nevi；彩页19图476-11）是低平、灰蓝色的规整损害。先天性小痣为暗褐色，但先天性大痣（>20 cm）杂色斑驳，更易转化为黑色素瘤。有10个以上类似黑色素瘤的颜色和边缘不整的非典型大痣的人，发生黑色素瘤的风险极大，特别是还有这样家族史时，故应定期接受监护性检查。其他已知与黑色素瘤有关的危险因素还有：小痣数达50以上，红发或金发白肤而遭灼伤，儿时有日晒起疱史等。

LANGERHANS细胞性组织细胞增生症

皮肤免疫系统包括Langerhans细胞和真皮树突细胞以及回归皮肤的（归巢）T淋巴细胞等抗原呈递细胞提供的监护作用。从淋巴结游走来的Langerhans细胞对抗原进行处理后，把所得肽类呈送T细胞。Langerhans细胞增生就是组织细胞增生痣（histiocytosis）的一种形式。儿童组织细胞增生症X表现为头皮和臀区严重脂溢性皮炎和紫癜，还可能发生噬红细胞综合征（hemophagocytic syndrome）。非Langerhans细胞性组织细胞增生症病人有溶骨性损害（嗜酸性肉芽肿）或尿崩症（Hand-Schüller-Christian综合征）。

真皮肿瘤

成纤维细胞（fibroblasts）是真皮的留驻细胞，产生胶原、弹性蛋白和黏多糖。这些产物聚集，引起硬化、丘疹或结节。少量成纤维细胞密集，形成棕褐色硬实丘疹或结节。**皮肤纤维瘤**（dermatofibromas）以肢体伸侧最为常见，可在昆虫叮螫后发生，披覆皮肤色素沉着。损害质硬，瘢痕境界明显，无需治疗。结节外侧施压，周围皮肤即向结节缩拢。与此相当的恶性损害是隆突性皮肤纤维肉瘤，为境界不清、扩张迅速的真皮恶性肿瘤。披覆皮肤常发红或有色素沉着。

胶原瘤（collagenomas）和弹性肿瘤是白至黄色小丘疹，见于Buschke-Ollendorff综合征时的皮肤和骨。**弹性假黄瘤**（pseudoxanthoma elasticum；第276章）是常染色体隐性遗传，常在颈或肘窝以黄色斑块出现，为弹性组织损害所致。**黏蛋白囊肿**（mucin cysts）是境界分明的灰而发亮的圆形结节，一般见于指（趾）或黏膜，位于指（趾）时可能与关节腔有内在联系。

真皮的良性肿瘤可能起于神经嵴细胞，如**神经纤维瘤**(肉色质软丘疹；彩页19图476-12)和Schwann细胞瘤即神经鞘瘤(较大的皮下软瘤或斑块；彩页19图476-13)。神经纤维瘤可以是孤立性损害，如为多发性损害，并有牛奶咖啡斑(*café au lait* spots)(日晒斑)或腋窝的雀斑样损害(Crowe征)，即可诊断1型神经纤维瘤病，为神经纤维瘤蛋白(neurofibromin；第459章)突变引起的常染色体显性病变。神经鞘瘤以真皮结节出现，能发生恶变。

Merkel细胞癌是皮神经末梢或Meissner小体发生的极具侵袭性的小细胞肿瘤，以透明或紫色丘疹或斑块在皮肤裸露区出现(彩页19图476-14)，但外观不是很清楚。治疗须完全切除，照射，并常佐以化疗，因为此癌甚易复发和转移。血管球瘤(glomus tumor)是神经末梢的蓝或紫色良性疼痛小瘤。脂肪组织的境界分明的软结节即**脂肪瘤**，良性，但可多发，有时有血管成分，或感疼痛。

血管性损害

良性毛细血管瘤(benign capillary hemangiomas)是鲜红至紫色阜起丘疹，直径<5 mm，见于老人躯干，可能数量很多(彩页20图476-15)。**化脓性肉芽肿**是多形核白细胞的无菌性集结，类似毛细血管瘤，但其表面质脆，很易出血，外观有如无黑素性黑色素瘤。如有多发性化脓性肉芽肿样损害，应考虑感染性杆菌性血管瘤病(infectious bacillary angiomatosis；第340章)。颈后的低平红斑是良性毛细血管网，称为鲜红斑痣(nevus flammeus)或"鹳咬"样(stork bite)。海绵状或草莓样血管瘤也可在新生儿期以生长快速的血管瘤出现，可能封堵眼或咽部，以后退缩。这些损害以皮质激素、干扰素或抗血管生成因子治疗，都可收效。海绵状血管瘤较深，比小损害退化较难。如伴有血小板消耗，即可发生Kasabach-Merritt综合征(第177章)。

Kaposi肉瘤(KS；第417章)是疱疹病毒8所产病毒白介素(IL)-8引起的播散性血管瘤病(KS-HSV8)。损害常为对称性，可以紫斑出现，为隆起的紫、褐或灰色斑块，也可能是小丘疹、硬实结节或溃疡(彩页20图476-16)。晚期黏膜受累较多。非洲青年人的Kaposi肉瘤和HIV感染相关的Kaposi肉瘤，常比有地中海血统的老年男子中Kaposi肉瘤侵袭性更大，后者常为局限于下肢的低活性损害。高活性抗反转录病毒治疗推出以来，HIV病合并Kaposi肉瘤的已在减少，病情也在减轻。**血管肉瘤**(angiosarcomas)是紫至红色恶性血管瘤性结节，老人较多见，亦可见于慢性淋巴水肿病人的四肢。

炎症和造血性丘疹与肿瘤

皮肤的炎症性病变常涉及真皮和更深的皮下组织中血管。炎症浸润可能是混合性或局限性的。淋巴细胞，多形核白细胞，组织细胞，嗜酸性粒细胞，浆细胞等，都是常见的炎症反应成分。血液恶性损害可以斑、丘疹或血管炎性损害在皮肤出现。回归皮肤的T细胞发生的皮肤T细胞性淋巴瘤，是异源性淋巴结外非Hodgkin型淋巴瘤(第195章)中的一种。蕈样肉芽肿(mycosis fungoides)时的损害常为多形性淡红、白或褐色斑或斑块，可能发生斑秃，损害还可融合而成弥漫性红皮病。肿瘤发生在本病晚期，或在细胞转化为大表型时(彩页14图474-15)。蕈样肉芽肿早期与慢性湿疹性或银屑病样皮炎无异。外周性皮肤T细胞性淋巴瘤也可以脂膜炎损害，出现在皮下组织。淋巴瘤样丘疹病表现为分批出现的红或淡红色丘疹，组织学检查为未分化大细胞性淋巴瘤。Ki-1或CD30抗原染色阳性。自然杀伤(NK)T细胞性淋巴瘤和免疫母细胞性淋巴瘤(immunoblastic lymphoma)可以皮肤的褐色结节出现。

皮肤的B细胞淋巴瘤是淡红色浸润性圆顶发亮的丘疹或肿瘤，最常见于面部、头皮和上背。除大细胞淋巴瘤外，皮肤B细胞淋巴瘤很多都是低活性(indolent)的，有些可因疏螺旋体感染或慢性炎症而被刺激。浆细胞瘤(plasmacytomas)发生在骨，也能发生在皮肤，伴有多发性骨髓瘤，也可与此瘤无关。髓外造血(extramedullary hematopoiesis)和子宫内膜异位症(endometriosis)也可有皮肤红或褐色结节出现。

结节病(sarcoidosis；第91章)是炎症性肉芽肿性过程，以鱼鳞病、丘疹、斑块或肿瘤出现，呈苹果酱色(彩页20图476-17)。**瘤型麻风**(lepromatous leprosy)病人的组织细胞性斑块或肿瘤(彩页21图476-18)，可因麻风治疗发生炎症反应，即麻风性结节性红斑。真皮内的肉芽肿性炎症，对胶原的伤害表现如环状肉芽肿(淡红至红色环状浸润性损害，常见于手和肘

部)，类风湿结节(位于上肢伸侧)，脂质渐进性坏死(necrobiosis lipoidica)(糖尿病人的胫前)等。以上3种损害时真皮血管一般都有纤维蛋白沉积。多中心性网状组织细胞增生症(multicentric reticulohistiocytosis)是罕见的附瘤综合征，关节上有组织细胞性结节，并有关节炎发生。

皮肤深部组织特别是血管或脂肪组织发炎(血管炎或脂膜炎)发生的炎症性结节，二者都可因内在感染或抗原刺激，而使炎症细胞涌入。血管炎还可按血管大小和循环中免疫复合体类型，再作进一步分类。血管损伤导致红细胞逸出，即可发生紫癜(红至紫损害，压之不褪)(第284章)。**持久性隆起性红斑**(erythema elevatum diutinum)是多发性浸润性淡红、黄红或青紫色结节或丘疹，疼痛或无症状。损害可能融合为图案状，有如手背或伸侧的环状肉芽肿。持久性隆起性红斑与上呼吸道感染(特别是链球菌)、HIV和炎症性肠病等有关。组织病理学改变是坏死性血管炎，并有中性粒细胞和血管透明化改变。持久性隆起性红斑须与**Sweet综合征**(Sweet复发性发热性中性粒细胞性皮病)鉴别，因为二者临床损害是相似的(彩页20图476-19)。Sweet综合征以发热出现，活检为真皮上层细胞充斥，但无感染，可见于白血病、炎症性肠病、类风湿性关节炎时。皮质激素对Sweet综合征极为有效，对持久性隆起性红斑则否；但氨苯砜对二者都能收效。

结节性多动脉炎(polyarteritis nodosa；第284章)发生在较大的小动脉，可能与丙型肝炎感染，肠系膜动脉瘤，冷球蛋白血症，皮肤溃疡，网状青斑等有关。结节性多动脉炎与小血管的白细胞破碎性血管炎不同，后者是以较小(数毫米)的紫癜区出现的。

临床情况下，**脂膜炎**(panniculitis)比结节性血管炎常见。但要鉴别是血管炎还是间隙或小叶性脂膜炎，须做切除活检(包括脂肪)，并做适当培养和染色。小叶性脂膜炎并有坏死和紫癜的，实际上称为结节性血管炎和硬结性红斑(硬红斑)。结节性血管炎的特征是胫前或大腿出现慢性复发性疼痛性结节，发蓝、溃烂、结疤愈合。**硬红斑**(erythema induratum；彩页21图476-20)可因受寒而加剧，有时与结核分枝杆菌感染有关(第341章)。真正的小叶性脂膜炎无论是否伴有脂肪坏死，都以有胰腺炎(第145章)的男子为多，并可在胰腺癌(第201章)之前先被发现。损害好发生在胫前，可因脂肪坏死而有波动性。狼疮性脂膜炎或深部狼疮波及脂肪，可由真皮表皮接合区IgM颗粒性免疫复合体做出诊断。乳腺的狼疮性脂膜炎可能误作腺癌，治疗可用抗疟药或皮质激素。在肾衰竭和甲状旁腺功能亢进情况下发生的有小动脉钙化的小叶性脂膜炎，称为钙化防御(calciphylaxis；第117章)。

念珠菌，申氏孢子丝菌(*Sporothrix schenckii*)，隐球菌，组织胞浆菌，诺卡菌，根霉，曲霉，新月孢子菌(镰刀菌)，着色真菌病等真菌所致播散性感染，也能引起坏死性或肉芽肿性小叶性脂膜炎，特别是在免疫缺损病人中。真菌的菌丝体(mycelia)能入侵管壁，引起的疼痛性紫癜性损害，可能形成溃疡。Osler结节是肢体的结节性血管炎性损害，有压痛，是在细菌性心内膜炎时发生的(第310章)。葡萄球菌和链球菌性脓毒症时，也可有脓疮、丘疹或脂膜炎性损害出现。克雷伯菌和假单胞菌时可能发生血管的出血性坏死和坏疽性深脓疱病。此外，梅毒，非典型支原体感染，结核，麻风等感染时，也可能发生肉芽肿性小叶性脂膜炎。

结节性红斑(彩页21图476-21)的特征是有压痛性结节，直径1～2 cm，发热发红，上覆表皮，在肢体分批出现。结节性红斑是在小叶内小血管周围发生炎症性浸润，并无血管炎。各种感染、炎症性肠病和药物治疗等，都常引起结节性红斑的反应，但病因不详的也很常见(表476-6)。

表476-6

结节性红斑激发因素

感染：

细菌：链球菌，结核，麻风，支原体，耶尔森菌，沙门菌，钩端螺旋体，土拉菌病

真菌：球孢子菌病，芽生菌病，组织胞浆菌病，皮肤癣菌病

病毒和衣原体：副牛痘，Epstein-Barr病毒，性病淋巴肉芽肿，猫抓病，鹦鹉热，乙型肝炎

药物：磺胺药，溴剂，口服避孕药

恶性病变：淋巴瘤，白血病，癌症，瘤后放射

炎症：溃疡性结肠炎，Crohn病，Whipple病，Behcet综合征，Sweet综合征，胶原血管病

妊娠

萎缩性和硬化性损害(表476-7)

萎缩性损害可能是正常表皮层变薄或缺铁所致,如光照性老化、红斑狼疮和遗传性胶原生成障碍(如Ehlers-Danlos综合征;彩页21图476-22)等情况时。局部应用高效皮质激素,也能造成胶原缺失和萎缩。Cushing综合征时,表皮及其下结缔组织萎缩,促使皮肤条纹形成。外观是红色或紫条纹,因为通过菲薄的表皮已能看到下方的真皮。表皮缩皱形成烟纸样外观,而使下方血管凸显。

皮肤老化以日晒区最为显著,但皮肤本身老化早在30岁时就已开始,表现为弹力纤维形成的失常。皮肤老衰还伴有表皮真皮复旧数量即表皮突(rete ridges)的减少,以及真皮血管改变所致循环不良。日晒性皮肤老化还涉及对蛋白水解酶的诱导或产生,该酶是化解下方胶原和弹力蛋白(皱纹)的。规律性外用维生素A乳膏和防止阳光曝晒(包括防晒剂的应用),可使这些改变得到部分防止和恢复。日晒还能引起色素失禁(pigment incontinence)(雀斑生成)和角质形成细胞良性增生(脂溢性角化病)。

炎症性病变也能引起萎缩,如胶原血管病和蕈样肉芽肿就能引起瘢痕形成。

皮肤斑状萎缩(anetodermas)即局部性硬化性损害(彩页21图476-23),临床症候很有特色,但也是内在炎症性病变引起的。结缔组织病在活动性炎症过去后,常发生硬化和萎缩。**红斑狼疮**(第280章)的皮肤和盘状型,是日晒区的鳞屑性斑块,并有萎缩和脱毛;系统型则以颧颊皮疹、荨麻疹或血管炎性损害出现。皮肌炎(第283章)可能伴有胶原血管病或癌症,皮肤症候有眶周潮红,甲床毛细血管扩张,关节上Gottren丘疹和鳞屑性损害等。

嗜酸性筋膜炎(eosinophilic fasciitis)的特征是下肢结节或硬化,肌病,肺病,嗜酸性粒细胞增多等(彩页22图476-24)。此症是吃进L-色氨酸(L-tryptophan)或其污染物后发生的,与系统性硬化病时的脂膜炎相似,脂肪小叶被新形成的胶原所取代。**嗜酸性蜂窝织炎即Well综合征**,除红色斑块外,还有结节,丘疹,或溃疡性损害。胶原纤维间有嗜酸性粒细胞浸润。

表476-7

有结疤、溃疡形成和毛细血管扩张的萎缩性皮病

萎缩
表皮:长期应用皮质激素,光照性老化,蕈样肉芽肿
真皮弹力层:斑状萎缩,皮肤松弛,内在老化
真皮胶原:Ehlers-Danlos综合征,老衰
皮下肉芽肿性皮肤松弛(蕈样肉芽肿的一种)
脂肪营养不良(脂肪缺失)
结疤或萎缩并有毛细血管扩张
盘状和亚急性皮肤红斑狼疮
皮肤癣菌病
大斑块性类银屑病(血管萎缩性皮肤异色症,蕈样肉芽肿的一种)
光照性老化
糖尿病脂质渐进性坏死
放射性皮炎
卟啉病
热烧伤(火激红斑)
硬化或浸润性病变
淀粉样变性
系统性硬化,硬皮病
局限性硬化,硬斑病
硬化性萎缩性苔藓
黏液水肿性苔藓/丘疹性黏蛋白病(黏多糖沉积及副蛋白血症)
黏液水肿(黏蛋白沉积并有抗TSH受体抗体)
溃疡形成
任何水疱或结节破溃,感染,炎症性肿瘤,血管炎
压迫性溃疡(褥疮)
生殖器溃疡:梅毒,单纯疱疹,下疳,性病淋巴肉芽肿,Behcet综合征
坏疽性脓皮病,Sweet综合征

TSH=促甲状腺素。

硬化性损害胶原生成更多,皮肤增厚,或外观光滑。硬化性黏液水肿(scleromyxedema)和黏液水肿性苔藓(lichen myxedematosus)时黏多糖(mucopolysaccharides)聚积也能引起硬化;淀粉样沉积也是如此。**硬皮病**(第281章)可能伴有Raynaud综合征,钙质沉着,毛细血管扩张等。**硬斑病**(morphea)是局限性硬皮病的一种,可见于面中部以下(刀砍征,*coup de sabre*),但在四肢为斑块性(彩页22图476-25),发生在放射后,或与疏螺旋体感染有关。**硬化性萎缩性苔藓**(lichen sclerosis et atrophicus)是浅表炎症性硬斑病,特征是有白色萎缩斑,特别是生殖器区。骨髓移植后慢性移植物抗宿主病时也能发生广泛性系统性硬化。

毛细血管扩张(telangiectasia)即皮肤血管凸显,常见于萎缩也常见于硬化性病变,又是光照性皮肤老

化时常见的。黏膜毛细血管扩张见于 Osler-Weber-Rendu 综合征时，蛛形血管既可见于 α_1-胰蛋白酶缺乏，又可见于酒精中毒时。遮覆区如有毛细血管扩张和色素性改变（皮肤异色症，poikiloderma），应想到大斑块性类银屑病和早期蕈状肉芽肿。

溃疡是皮肤继发性损害，可能缘于外伤，正常血流供养缺失，衰老，血管炎，水疱形成，感染，或潜含癌症。溃疡可能只是浅表的糜烂（表皮缺失），也可能较深而涉及真皮及下方皮下组织。溃疡以下肢常见，如由于淤积性皮炎和静脉功能不良，小动脉供血不足，糖尿病性神经病，血管炎等。如坏疽性脓皮病（pyoderma gangrenosum）就是外伤引起的溃疡，也是 Sweet 综合征的症候之一，还见于其他病变时，可能须作免疫抑制治疗。与此相反，褥疮性溃疡（decubitus ulcers）则须清创，解除局部压迫，注意营养（第 24 章）。有些病例诊断尚需皮肤活检，培养，血清学检查等，以利其他相关病变的排查。

炎症性和溃疡性皮肤创口愈合后，常有瘢痕形成。居住在毛囊膨大区的表皮干细胞能再生正常表皮。但比膨大区更深的创口，就可能结疤而丧失毛发。结疤性脱发（毛发扁平苔藓，盘状狼疮，结疤性毛囊炎）造成的永久性脱发，须与不很严重的非结疤性情况如休止期脱发（telogen effluvium）及斑秃（alopecia areata）等鉴别。基膜下蛋白缺陷所致最严重的大疱性表皮松解症（epidermolysis bullosa）也能结疤。三度烧伤，深低温治疗，以及其他真皮损伤时，也会结疤。严重炎症（盘状狼疮）和感染（梅毒，麻风）也有瘢痕形成。

有些人瘢痕形成特别肥大、显著，即瘢痕疙瘩，是常染色体显性遗传。外观如瘤，是胶原增生过多所致。前胸，颈和耳垂等处最常见，手术切除后，可能须作抗肿瘤治疗。

推荐阅读

Beltrani VS. An overview of chronic urticaria. Clin Rev Allergy Immunol, 2002, 23:147 – 169.
慢性荨麻疹的检查和处理综述。

Drago F, Rampini E, Rebora A. Atypical exanthems: Morphology and laboratory investigations may lead to an aetiological diagnosis in about 70% cases. Br J Dermatol, 2002, 147:255 – 260.
作者以大量病例分析非典型皮疹类型和特征，指出根据形态和实验室检查，约 70% 病例可望作出病因诊断。

Yawalkar N, Pichler WJ. Immunohistology of drug-induced exanthema: Clues to pathogenesis. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2001, 1:299 – 303.
药疹发生机制的评述。

Yosipovitch G, Greaves MW. Schmelz M: Itch. Lancet, 2003, 361:690 – 694.
瘙痒的病理生理、诊断和治疗综述。

（王贤才，米小霞 译；宁敏磊 校）

第477章

感染,色素增减,区域性皮肤病学,黑肤损害特点

Jean Bologna

感染(含蜂窝织炎)

皮肤感染可分为4大类:细菌性,真菌性(第474章),病毒性,寄生虫性(表477-1)。

表477-1

皮肤感染

细菌病	病毒病
脓疱病	单纯疱疹病毒:口腔,生殖器
深脓疱病	人乳头状瘤病毒:寻常疣,尖锐湿疣
毛囊炎	痘病毒:传染性软疣
疖或痈	水痘-带状疱疹病毒
蜂窝织炎	病毒性发疹病(如肠病毒,风疹,细小病毒)
坏死性筋膜炎	**外寄生虫、寄生虫**
坏疽性深脓疱病	疥疮
其他	虱:头虱,阴虱,体虱
革兰阴性球菌:脑膜炎球菌血症,淋球菌血症	利什曼病
革兰阳性杆菌:红癣,厌氧菌性蜂窝织炎	血吸虫病
螺旋体:Lyme病,梅毒,地方性螺旋体病	盘尾丝虫病
分枝杆菌	钩虫感染
真菌病	
念珠菌病	
癣(皮肤癣菌病):足癣,体癣,股癣	
花斑糠疹(花斑癣)	
栓子(如黄曲霉,毛霉)	

细菌性感染

细菌感染方面,最常见的是脓疱病,毛囊炎,疖肿,蜂窝织炎等。**脓疱病**(impetigo)是金黄色葡萄球菌或A组β-溶血性链球菌引起的,一般都有蜜色脓痂(彩页22图477-1);其次是角质层下(浅表性)大疱。这种感染最常见于儿童面部,但其他任何部位皮肤障壁破损处如皮炎区,外伤区,节肢动物叮螫处等,也能发生。更深层次但较少见的皮肤细菌感染是深脓疱病(ecthyma),以链球菌引起的居多,糜烂或溃疡区上,有出血性厚痂,一般直径0.5~1.5 cm,好发于肢体,特别是有淋巴水肿时。深脓疱病注意不要与坏疽性深脓疱病混淆,后者是栓塞现象,最常见的原因是革兰阴性杆菌性菌血症。轻型脓疱病外用莫匹罗星(mupirocin),一般都能收效。但严重脓疱病和深脓疱病则需口服对金黄色葡萄球菌有效的抗生素如双氯西林(dicloxacillin)250 mg每日4次,或头孢氨苄(cephalexin)250 mg每日4次。

毛囊炎(folliculitis)初期损害是毛囊周围的脓疱,常有红斑环绕(第475章)。假单胞菌性毛囊炎常与热水盆浴或漩涡浴有关,因为水温较高(相对于游泳池而言),清除假单胞菌也较难(彩页17图475-19)。

疖或疖肿(furuncles)是金黄色葡萄球菌引起的皮肤感染,主要位于真皮。与毛囊炎不同,损害较大,以带压痛的潮红结节出现(彩页22图477-2)。还能看到中央的毛囊结构和脓疱。疖肿就是脓肿,因此最好的治疗是切开引流继以抗金黄色葡萄球菌抗生素口服,如双氯西林250 mg每日4次,或头孢氨苄250 mg每日4次等。**痈**(carbuncles)是更大、更复杂、波及范围也更广的疖肿,可能伴有系统症状如发热等。

蜂窝织炎(cellulitis)是极常见皮肤感染,更易发生在下肢。局部有红斑,水肿,发热,压痛等,系统症状如发热,不适,白细胞增多等。绝大多数都是细菌引起的,但也有些病例是真菌(如隐球菌)和化学反应(如苯唑西林或柔红霉素外渗)所致。细菌性蜂窝

织炎的最常见病原是A组β溶血性链球菌和金黄色葡萄球菌，前者更重，可能发生坏死。糖尿病和免疫缺陷病人的蜂窝织炎，可能是革兰阴性杆菌或非典型分枝杆菌引起的。危险因素如皮肤障壁先有破损，静脉高压所致浮肿，淋巴水肿，曾患蜂窝织炎等。

蜂窝织炎通常一目了然，诊断不难（彩页22图477-3），但有下肢慢性水肿特别是又不发热的病人，有时诊断也感困难。下肢水肿的并发症之一是脂性硬皮病（lipodermatosclerosis），即发炎后继以皮下脂肪的纤维化，病情急促，有发红、发热和压痛等表现，很易误作蜂窝织炎。脂性硬皮病初发常在内踝上方皮肤，但炎症可能波及更广（真皮下层和皮下脂肪）。脂性硬皮病慢性期的特征是发硬，皮肤出现持久性红褐至青紫色改变，下肢远端如倒置葡萄酒瓶样。必须注意的是，慢性脂性硬皮病又在此基础上发生蜂窝织炎的病人，即使经过适当抗生素治疗，皮肤也不能恢复正常颜色。

除非伴有菌血症，蜂窝织炎主要都是临床诊断。免疫缺损宿主先注盐水再作抽吸培养，可能有助。组织学上蜂窝织炎的特征是真皮内中性粒细胞浸润。皮肤活检可以排除假蜂窝织炎病因如脂性硬皮病和Well综合征，后者是一种特发性病变，真皮内为嗜酸性粒细胞浸润。

蜂窝织炎在软组织感染中位置居中，还有更浅表、境界更明显的**丹毒**（erysipelas）（彩页23图477-4）和另一极端的**坏死性筋膜炎**（necrotizing fasciitis）。后者一般是多种细菌包括厌氧链球菌等引起的，诊断须对此症有高度警觉性，特别是已有青紫硬结或有恶臭分泌物出现时。患者须立即手术清创，系统应用广谱抗生素包括一种β-内酰胺/β-内酰胺酶抑制剂如哌拉西林（piperacillin）/三唑巴坦（tazobactam），必要时加用环丙沙星（ciprofloxacin），疗程至少2周。

由金黄色葡萄球菌和链球菌释出毒素引起的疹病包括**葡球菌性烫伤样皮肤综合征**（staphylococcal scalded skin syndrome）（第311章，第475章），猩红热（第475章），中毒性休克综合征（第475章）等。葡萄球菌性烫伤样皮肤综合征（彩页16图475-13）的特征是大面积压痛性红斑和浅表脱屑（脱皮），常有鳞屑，口周结痂放射性布列。红斑区无菌；原发感染的常见部位如结膜，鼻咽，也可能是远处皮肤。草莓舌和乳头潮红突显，对猩红热的诊断很有启示。

淋球菌血症（gonococcemia；第346章）和脑膜炎球菌血症（meningococcemia；第313章）都可以皮肤损害出现。前者是少许红斑基础上的水疱脓疱，一般都在肢端（彩页23图477-5）。这些损害都是脓毒性栓子的反映，伴有发热，关节炎，腱炎等。**急性脑膜炎球菌血症**的最早损害可能隐晦难辨（红斑性），但很快继以中心出血（淤点和紫癜）及坏死（铁灰色）（彩页23图477-6）。损害可能波及极广，伴有弥散性血管内凝血（DIC）时，可致末梢严重缺血。但慢性脑膜炎球菌血症时的皮肤损害，则是淋巴细胞或白细胞破碎性血管炎而非脓毒性栓塞作用。

皮肤假单胞菌感染表现不一，从热水盆毛囊炎（第475章）到外耳软组织感染。趾间感染从单纯足癣开始，可能合并假单胞菌感染，而有红斑，肿胀，压痛，引流等症候。

免疫缺损宿主假单胞菌和其他革兰阴性杆菌都能引起蜂窝织炎和继发性脓毒性栓塞。后者虽以紫癜和紫癜性大疱开始，以后就会发生中心性坏死。这些损害都是皮肤缺血性梗死引起的，称为**坏疽性红斑**（erythema gangrenosum）。念珠菌和其他机会性真菌如曲霉、镰刀菌等所致脓毒性栓塞，临床表现也与此相似。病原微生物可由活检的组织学检查发现，临床也能由皮肤刮屑检出；培养则能证实特异病原。

产气荚膜梭菌（*Clostridium perfringens*）能引起厌氧菌蜂窝织炎和气性坏疽，但是革兰阳性杆菌最常见的皮肤感染是**红癣**（erythrasma），表现为趾间浸渍和干裂，腋窝和腹股沟区可见磨损或有鳞屑的褐红色斑。后者可与股癣（tinea cruris；第474章）混淆。Wood灯映照（紫外线A）有珊瑚（橙红）色荧光出现，可资诊断。病原微生物是微小棒状杆菌（*Corynebacterium minutissimum*）。治疗选项有红霉素外用和口服（如333 mg每日3次共7～14日）。

螺旋体感染的皮肤表现也很不一，从伯氏疏螺旋体（*Borrelia burgdorferi*；第352章）的游走性红斑到地方性密螺旋体病如雅司（yaws）和品他（pinta；第352章），到梅毒的三期皮肤症候（第349章）。梅毒损害一期梅毒是一般无触痛的硬实溃疡（下疳）；二期梅毒是全身性丘疹鳞屑性皮疹（第475章）和脱发，口腔溃疡，扁平湿疣；三期梅毒为厚实斑块与溃疡。

典型和非典型分枝杆菌感染都可伴有皮肤损害，如疣状丘疹，结疤性肉芽肿性斑块，引流性溃疡等。在发达国家，有免疫活力的宿主最常发生的皮肤感染是海分枝杆菌（*Mycobacterium marinum*；第342章）。

病毒感染

皮肤最常见的病毒感染是疣(彩页15图475-2;第475章,第476章),复发性口腔和生殖器单纯疱疹(第345章,第369章,第475章),传染性软疣(彩页18图476-8;第417章,第475章,第476章),病毒疹(第475章)等。水痘和带状疱疹已较少见(第367章)。

真菌感染

各种真菌感染涉及皮肤和指(趾)甲,最常见的是皮肤癣菌(dermatophytes),念珠菌,糠秕孢子菌(花斑癣)等(表477-1;第474章)。虽然皮肤癣菌感染和花斑癣都有鳞屑,但皮肤念珠菌的特征是红斑、糜烂和卫星脓疱。

外寄生虫和寄生虫

最常见外寄生虫性皮肤侵染是:(1)疥螨(*Sarcoptes* mite)人类变种所致疥疮(scabies);(2)包括头、体、阴虱3个亚类的虱类。疥疮的瘙痒伴有丘疹,丘疹水泡,线状隧道,以及搔抓症候如脱屑和皮炎区等。好发部位如腕,踝,手指,足趾(包括趾间),乳晕,生殖器(特别是阴茎)等。免疫活力正常宿主,潜居于角质层的疥螨数量有限,刮屑镜检,线状隧道中最易检出疥螨和卵。老人和免疫抑制病人有一种结痂性或称挪威疥疮,以多个鳞屑和结痂区出现,疥螨含量多。

头虱(scalp lice)儿童最常见,可无症状,亦可有剧烈瘙痒。除虱外,头发近端还有很多虱卵(虮)附着。发达国家体虱(body lice)主要见于无家可归者,虱"咬"处常有多个红斑丘疹和抓痕。虱和卵都在病人衣服上。阴虱(pubic lice)有时也叫"蟹虱"(crab),因为虱体比头虱和体虱短而宽,形态像蟹。由于足长,主要藏身阴毛,其次是腋毛和睫毛。

寄生虫感染方面,皮肤损害有利什曼病(第395章),血吸虫病(第402章),盘尾丝虫病(第405章),钩虫感染(第404章)等。接触水中尾蚴(cercaria)受感染血吸虫病(schistosomiasis)时可有多个红斑性丘疹,以足部最常见,常称"游泳痒"。钩虫(hookworm)感染可致皮肤游走性幼虫疹(cutaneous larva migrans),皮肤匍行性红径就是钩蚴的游走途径。两种感染都是自限性,因为寄生虫不能在此完成生活史。免疫缺损宿主,有时还有由卡氏肺囊虫感染(第387章)引起的皮肤斑块,特别是在外耳。

表477-2

色素沉着障碍

色素减少
- 弥漫性(色素稀薄)
  - 眼和皮肤白化病
  - 全身性(完全性)白癜风
  - 先天性代谢障碍(如苯丙酮尿病)
- 局限性
  - 色素减少
    - 获得性:炎症后色素减少(如异位性皮炎,结节病,红斑狼疮,蕈样肉芽肿),花斑癣
    - 先天性:色素减少痣,结节性硬化的白色叶状斑
  - 色素缺失
    - 获得性:白癜风,化学性白斑病,硬皮病的白斑病,黑色素瘤的白斑病
    - 先天性:部分白化病(花斑)
- 线状
  - 痣样色素减少(如Ito黑色素减少症)
- 点状
  - 特发性点状黑色素减少病
  - 结节性硬化的Confetti斑

色素增多
- 弥漫性
  - 药物反应(如环磷酰胺,齐多夫定)
  - Addison病
  - 异位性ACTH生成(如小细胞肺癌)
  - 血色病
  - 硬皮病
  - 原发性胆汁性肝硬化
  - 甲状腺功能亢进
  - 维生素B_{12}或叶酸缺乏
  - 迟发性皮肤卟啉病
  - 银沉着病
- 局限性
  - 炎症后色素增多(如寻常痤疮,节肢动物叮螫,皮炎,扁平苔藓)
  - 黄褐斑
  - 花斑癣
  - 肥大细胞病
  - 固定性药疹
  - 药物及其他代谢物沉积
- 线状
  - 接触含补骨脂素植物(如酸橙)及紫外线A
  - 药物反应(如博来霉素)
  - 痣样色素增多
  - 遗传性皮肤病(如色素失禁)
- 网状
  - 火激红斑
  - 遗传性皮肤病

色素增多和减少

色素沉着病可分为4大类：弥漫性，线性，局限性以及网状（色素过多时）和点状（色素过少时）等（表477-2）。

色素减少

弥漫性色素减少主要是**眼和皮肤白化病**（oculocutaneous albinism），常染色体隐性障碍，患者含黑色素的组织如眼，头发，皮肤等，色素稀薄。表型不一，从黑色素完全缺失到隐晦减少，须与一级亲属比较才能发现色素异常，皮肤中的黑色素细胞（melanocytes）密度仍正常，只是产生色素的能力缺失或减低。眼和皮肤白化病患者中，90%都有为酪氨酸酶（Ⅰ型）或P蛋白（Ⅱ型）编码的基因突变。此型白化病的并发症有视力减低，眼球震颤，畏光等，皮癌（特别是鳞状细胞癌）发生率增加。这些症候都以色素产生最少的病人最重。鉴别诊断包括完全性白癜风（total vitiligo）（组织学改变为黑色素细胞缺失）和少数先天性代谢缺陷（如苯丙酮尿症〈phenylketonuria〉）。治疗为长期眼科护理，减少阳光接触。

线状色素减少类病变主要是痣样损害如Ito色素减少病，系统性痣样色素减少等，黑色素减少条纹随Blaschko线出现（胚胎发育类型，涉及皮肤各层，嵌合时临床表现明显）。有些病人伴有中枢神经系统和肌肉骨骼异常。

局限性色素减少如花斑癣（tinea versicolar）（彩页14图474-16）和炎症后色素减少。后者虽以异位性皮炎时最常见，但也可见于结节病，红斑狼疮，蕈样肉芽肿等病时。白癜风（彩页23图477-7）一般是缓慢推进的，主要出现在孔口周围（如围绕眼，鼻，唇，生殖器），手，足，腕屈面，踝，肘，膝，主要体褶等处。白癜风是皮肤黑色素细胞缺失所致，还可与自身免疫内分泌病（第240章）和斑秃（见后）有关。治疗为外用皮质激素和光疗。鉴别诊断主要是化学白斑病（chemical leukoderma）（所用药物如儿茶酚对黑色素细胞为胞毒性）和硬皮病性白斑病（毛囊周围色素滞留），黑色素瘤的白斑病（常为转移性）等。先天性局限性黑素减少如**色素减少痣**（nevus depigmentosus），是一种常见的棕褐色区（胎记），每50名婴儿中约有1例，为色素部分减少。**部分白化病**（piebaldism）是*KIT*基因突变所致常染色体显性遗传，此症罕见，为色素完全缺失。**贫血痣**（nevus anemicus）是局限性血管收缩；结节性硬化的**白色叶状斑**（ash-leaf spots）则是色素的部分脱失（第459章）。

特发性点状黑色素减少病（idiopathic guttate hypomelanosis）是境界明显的色素减少斑，直径不过2～4 mm，是点状（雨点状）白斑病的最常见原因（彩页23图477-8）。这种与年龄有关的常见皮病，好发部位是胫前和前臂伸侧，可能与长期日晒有关。

色素增多

弥漫性色素增多（diffuse hyperpigmentation）的最常见原因是药物（如胺碘酮，环磷酰胺，齐多夫定等）和循环中ACTH水平增高的内分泌病如Addison病（第240章），肿瘤（如小细胞肺癌〈第187章〉）所致异位性ACTH生成等情况。像黑色素细胞刺激素（MSH）一样，ACTH也能与黑色素细胞上黑皮素（melanocortin）-1受体结合并使之活化，而使黑色素生成增多。其他病因还有血色病（hemóchromatosis；第225章），银质沉着病（argyria），硬皮病（第281章），原发性胆汁性肝硬化（第156章），甲状腺功能亢进（第239章）等。

色素增多性线样条纹可能是反映皮肤嵌合的痣样（即错构瘤性）损害，如线状色素减少（见前）和遗传性皮肤病（有皮肤症候的遗传病如*NEMO*基因突变所致色素失禁），以及接触植物性补骨脂素（如来自菩提树或酸橙）又经紫外线A照射，或系统性应用博来霉素（鞭毛虫性色素沉着）。网状色素增多也可见于几种遗传性皮病（如先天性角化异常）和长期受热之后（如热激红斑〈erythema abigne〉）。后者相当于皮肤静脉丛，最常见于曾用热垫的骶部。

局限性黑素增多的最常见病因是花斑癣（它既能出现色素增多，也能出现色素减少，故称“花斑”），炎症后色素增多，黄褐斑等。**炎症后色素增多**（postinflammatory hyperpigmentation）（彩页24图477-9）以肤色黑的人更为多见，常在寻常痤疮，节肢动物叮螫，慢性皮炎，扁平苔藓等情况之后出现。局限性

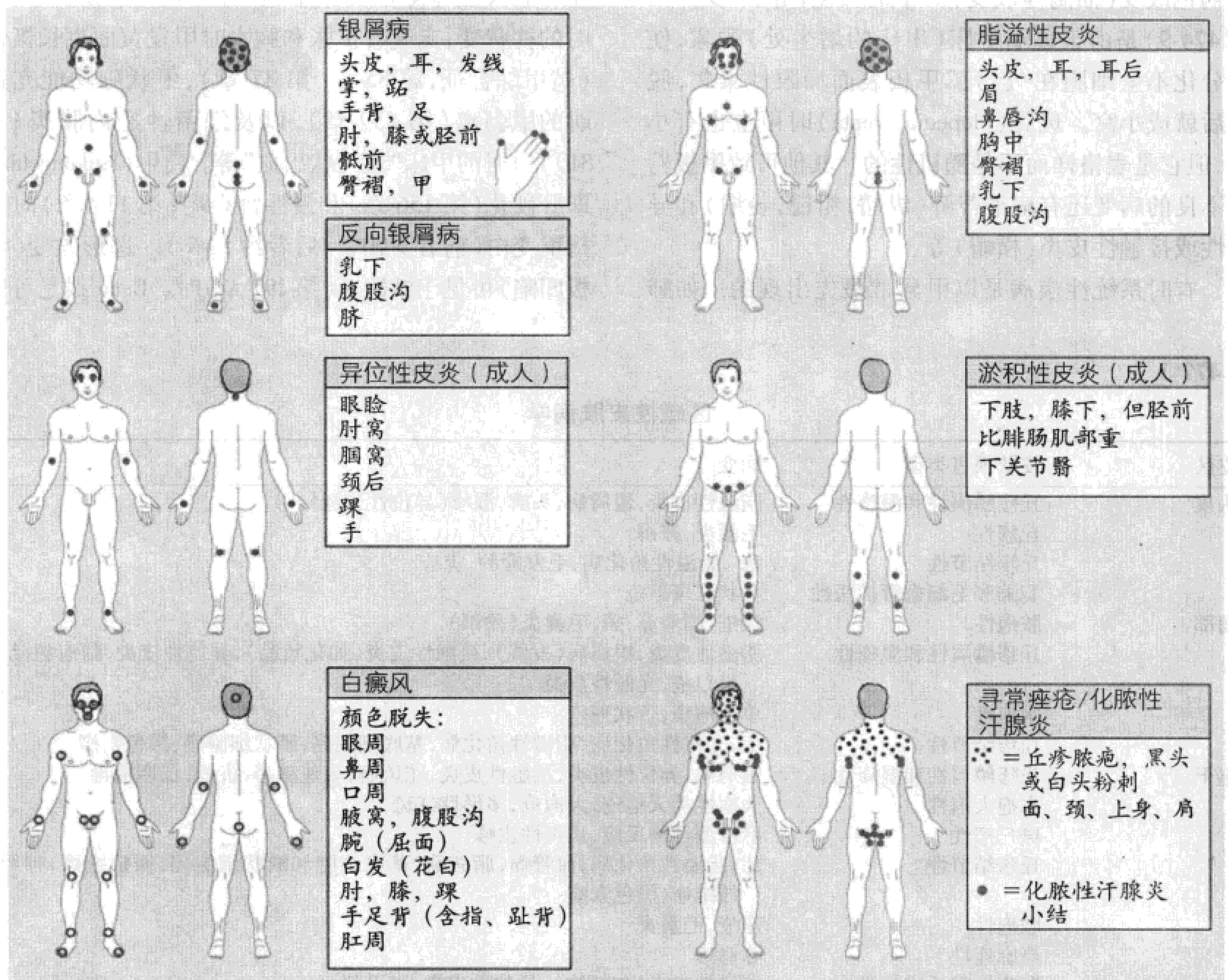


图 477-11 一些皮肤病的好发部位。

皮肤发黑的其他病因还有皮肤肥大细胞病(色素性荨麻疹),药物沉积如抗疟药、米诺环素(蓝灰色改变),以及能引起固定性药疹(fixed drug reactions)的药物,其中最常见的如复方新诺明(TMP-SMZ)和非类固醇抗炎药(NSAID)等。**黄褐斑**(melasma)(彩页24 图 477-10)是前额外侧、上颊和下颌区的对称性色素增多斑,患者 90% 都是女性。可因紫外线和雌激素(口服避孕剂,妊娠)而加剧。治疗可用减色剂如氢醌(hydroquinone),维甲酸等。

区域性皮肤病学

有些常见皮肤病好发于特定解剖部位(图 477-11,表 477-3)。银屑病斑块好发于伸侧(如肘、膝伸侧)就是典型例证,而异位性皮炎则好发于屈侧面的肘窝和腘窝。

指(趾)甲

甲病最常见原因是感染和皮肤炎症性疾病(表 477-4)。感染主要是皮肤癣菌和念珠菌。甲癣(tinea unguium;第 474 章)为黄褐色改变,甲板增厚,甲下有碎屑。念珠菌感染引起慢性甲沟炎(chronic paronychia)而使护膜丧失,近端甲周区肿胀并稍发红,甲板可能以此而有嵴,或致甲剥离(onycholysis),即甲床远端由甲床阜起。甲剥离一般与长期水和刺激物作用有关,如又遭假单胞菌移生,可使甲变绿。

引起指(趾)甲改变的主要炎症性病变是银屑病(第 474 章),能引起甲剥离,甲下碎屑,以及局限性

黄褐色改变（油滴样改变）。甲的典型凹陷（彩页13图474-9）是由于远端甲床（甲床的增生处）受累，使得分化不全细胞在“已死”甲板表面局限性聚集，脱失后就成小窝。斑秃（alopecia areata）时甲上也有小窝，但它是表格样而不是随机性的。其他可致甲板营养不良的病变还有扁平苔藓（纵嵴，粗糙，萎缩）和异位性或接触性皮炎（横嵴）等。

有时系统性疾病是以甲异常最先出现的。如肺癌和肥大性肺源性骨关节病（第188章，第198章）时的杵状变，支气管扩张和胸水时甲发黄而生长极慢（黄甲综合征，第85章，第87章），甲状腺功能亢进时的甲剥离（第239章），以及细菌性心内膜炎（第310章）时的甲床“斑片状出血”等。白甲（leukonychia）即肝硬化（第156章）和慢性肾衰竭（第117章）时的指甲变白（前者 >90%，后者约50%）。匙形改变（甲板凹陷）可见于铁缺乏（第197章）时。Beau线是可以

表 477-3

区域性皮肤病学

皮区	皮肤损害类型	病变
头皮	丘疹鳞屑性和湿疹性	脂溢性皮炎，银屑病，头癣，湿疹（异位性，接触性）
	丘疹性	毛囊炎，脓癣
	丘疹结节性	痣，脂溢性角化病，毛发囊肿，疣
	萎缩和毛细血管扩张性	盘状红斑狼疮
面部	脓疱性	痤疮，酒渣鼻，癣，毛囊炎（须部）
	丘疹鳞屑性和湿疹性	脂溢性皮炎，银屑病（发线），接触性皮炎（如化妆品），异位性皮炎，脓疱病，红斑狼疮，光照性皮炎
	水疱性	单纯疱疹，带状疱疹
	丘疹结节性	痣，光化性角化病，脂溢性角化病，基底细胞癌，鳞状细胞癌，黑色素瘤
躯干	丘疹鳞屑性和湿疹性	银屑病，异位性皮炎，接触性皮炎，花斑癣，玫瑰糠疹，疥疮，二期梅毒
	水疱大疱性	大疱性类天疱疮，天疱疮，多形性红斑
	斑丘疹性	麻疹型药物反应，病毒性皮疹
	丘疹结节性	痣，脂溢性角化病，血管瘤，脂肪瘤，基底细胞和鳞状细胞癌，瘢痕疙瘩，神经纤维瘤，黑色素瘤
	脓疱性	痤疮，毛囊炎
	荨麻疹性	荨麻疹
	湿疹性和丘疹鳞屑性	接触性皮炎（如植物），异位性皮炎，扁平苔藓
臂和前臂	丘疹结节性	痣，疣，脂溢性角化病，光化性角化病
	紫癜性	光化性紫癜
	萎缩和毛细血管扩张性	狼疮，皮肌炎
	湿疹性和丘疹鳞屑性	淤积性皮炎，接触性皮炎，异位性皮炎，银屑病，扁平苔藓
下肢	丘疹小结性	痣，皮肤纤维瘤，结节性红斑，黑色素瘤，Kaposi 肉瘤
	紫癜性	血管炎，Schamberg 病
	溃疡性	淤积性溃疡，动脉供血不足，神经病溃疡，坏疽性脓皮病
生殖器和腹股沟	湿疹和丘疹鳞屑性	脂溢性皮炎，癣，银屑病，接触性皮炎，疥疮，Reiter 综合征，红癣，念珠菌病，扁平苔藓，慢性单纯性苔藓
	水疱大疱性	单纯疱疹，Stevens-Johnson 综合征
	溃疡性	单纯疱疹，梅毒，下疳，Behcet 病，鳞状细胞癌
	丘疹结节性	寻常疣，传染性软疣，鳞状细胞癌，表皮囊肿
	脓疱性	化脓性汗腺炎
手	湿疹和丘疹鳞屑性	毛囊炎，念珠菌病
		刺激和变应性接触性皮炎，异位性皮炎，癣，疥疮，二期梅毒
	水疱大疱性，脓疱性	多形性红斑，手-足-口病，迟发性皮肤卟啉病，银屑病
	丘疹结节性	疣，光化性角化病，鳞状细胞癌，化脓性肉芽肿，环状肉芽肿，指（趾）黏液囊肿
	色素减少性	白癜风，化学性白斑病
	甲周毛细血管扩张性	硬皮病，皮肌炎，红斑狼疮，遗传性出血性毛细血管扩张
足	湿疹和丘疹鳞屑性	癣，银屑病，接触性皮炎，异位性皮炎，扁平苔藓
	大疱水疱性	大疱性表皮松解
	丘疹性	癣，节肢动物叮蜇，多形性红斑，疣，鸡眼

追溯过去重病的甲改变,即甲板上的横行凹陷。高热和重病可使甲床增生速度放慢,指甲变薄,这与系统性化疗时弥漫性生长期脱发(anagen effluvium)中的毛干情况是相似的。由于甲生长速度极为稳定(指甲是每周 0.5～1.2 mm,趾甲约为数值的 1/3～1/2),因此所有指甲中部的嵴,提示2.5～3月前曾有病患。甲周区检查也很重要;**护膜毛细血管扩张**可能提示皮肌炎(第 283 章),系统性红斑狼疮(第 280 章),硬皮病(第 281 章),遗传性出血性毛细血管扩张(第 177 章)等。

头发

脱发

临床检查脱发,首先要注意脱发是弥漫性还是局限性。弥漫性脱发的主要病因是**休止期脱发**(telogen effluvium),特征是脱发增多,终使头发广泛性变稀变少(表 477-5)。但休止期脱发是可逆性,是毛发周期的同步性加速,使得一个时期里进入休止期的毛发比通常为多(第 471 章)。引发因素常在开始脱发的2～3 个月前。

能引起弥漫性脱发的药物有锂剂,华法林,β-阻滞剂,维甲酸类,干扰素等。弥漫性脱发时要注意排

表 477-4

甲　病

炎症性甲病
- 银屑病,Reiter 病
- 皮炎(包括异位性和接触性)
- 扁平苔藓
- 斑秃

感染性甲病
- 皮肤癣菌
- 念珠菌

系统性疾病的可能病征
- 裂片状出血:细菌性心内膜炎或血管炎,但最常见原因是外伤
- 甲板横行凹陷(Beau 线):化学治疗,应激事件(如高热,重病)
- 甲剥离:甲状腺功能亢进或卟啉病,但银屑病和水与刺激物的慢性接触是更常见病因
- 杵状变:先天性心脏病,肥大性肺源性骨关节病,肺癌
- 匙状(凹)甲:铁缺乏
- 白色横条:慢性低蛋白血症*,或砷接触†,但最常见原因是外伤
- 弥漫性白色改变(白甲):白变 >90%——肝硬化;50%——慢性肾衰竭
- 黄甲而生长徐缓:黄甲综合征

*压迫甲床时消失。
†压迫甲床时不消失。

表 477-5

脱发和多毛症病因

脱发
- 非结疤性
  - 原发性皮肤病
    - 雄激素性脱发(男性型和女性型)
    - 休止期脱发
    - 斑秃
    - 头癣
  - 拔毛癖
  - 药物(如锂盐,华法林,β-阻滞剂,维甲酸类,干扰素)
  - 系统性疾病
    - 甲状腺功能亢进
    - 甲状腺功能减退
    - 蛋白,铁,生物素,锌缺乏
    - HIV 感染
    - 系统性红斑狼疮
    - 二期梅毒
    - 垂体功能减退
- 结疤性
  - 原发性皮肤病
    - 扁平苔藓
    - 盘状红斑狼疮
    - 脱发性毛囊炎
    - 外伤性脱发*
    - 线状硬皮病(硬斑病)
  - 系统性疾病
    - 有皮肤损害的系统性红斑狼疮
    - 结节病
    - 皮肤转移瘤

多毛症
- 终器敏感性(即体质性)
- 高雄激素血症
  - 肾上腺性
    - 先天性肾上腺增生
    - 腺瘤或癌
    - ACTH ↑(如 Cushing 病,异位性 ACTH 生成)
  - 卵巢性
    - 多囊性卵巢综合征
    - 卵泡膜细胞增生症
    - 肿瘤
  - 垂体性
    - 高泌乳素血症
  - 药物性(如同化类固醇)

*亦称毛囊变性。
ACTH=促皮质素。

查甲状腺功能亢进和减退，铁缺乏等，追溯一切用药史，包括非处方药，"天然药"，违禁药（如苯丙胺）等。有时系统性红斑狼疮和遗传性皮肤病可以弥漫性脱发出现。生长期脱发（见前）一般不难由近期化疗史确定。

最常见图型脱发（patterned alopecia）亦称男性型或女性型脱发，为**雄激素性脱发**（androgenetic alopecia）男性型是中线加剧，前额发线退缩。脱发是由于二氢睾酮影响下，毛囊、毛干逐渐变小。对此一般认为是"终器敏感性"增加所致，但也可能是反映雄激素的增多（hyperandrogenism；第247章）。由于毛囊并未完全丧失，因此理论上讲脱发是可逆的。头皮下部有一个U形区带，毛囊尽管面对二氢睾酮作用，但未变小，因此可以用于毛发再植。雄激素性脱发可能是在合并休止期脱发时初显的。鉴别诊断上须注意为保持发型（hairstyles）而刻意追求的拔毛性脱发。治疗选项有局部应用米诺地尔（minoxidil）和口服非那雄胺（finasteride）。

局限性非结疤性脱发可能是**斑秃**，这是自身免疫病，T淋巴细胞围绕深在真皮的毛球（hairbulb）。头发脱失区分开，临床无发炎迹象，初发损害大小常约1/4。自然病史经过不一，从固定化和自动再生，到迅速蔓延和融合，都能见到。少数病人波及全头（全秃，alopecia totalis）甚至全身（普秃，alopecia universalis）。斑秃病人发生白癜风和自身免疫性多内分泌病的增多。治疗主要是病损内注射皮质激素，局部涂用刺激剂或变应原（allergens）。

局限性非结瘢性脱发的其他病因还有头癣（第474章），梅毒（第349章），拔毛癖（trichotillomania），患者常在焦虑驱动下拔毛。结瘢性脱毛的主要病因是**扁平苔藓**（第474章）和**盘状红斑狼疮**（第280章），毛囊脱失是永久性的。活动性损害时，头皮有炎症可见，特别是在脱发的外围。结节病、皮肤转移瘤和硬皮病（线状硬皮病）都是结疤性脱发的罕见病因。注意检查全身皮肤（包括指或趾甲和口腔黏膜），可能发现诊断线索，特别是扁平苔藓和盘状红斑狼疮时，但确诊结疤性脱发，组织学检查仍不可少。

多毛症

多毛（hirsutism；第255章）是指与雄激素有关的特定解剖区如面部外侧、颏、颈、胸中部、下腹和腹股沟等处毛发增多。而毛发增多（hypertrichosis）则是指人体任何部位的毛发生长增多，多毛症因涉及雄激素，因此正常情况下不会在青春期前发生。它可能是终器（效应器，这里就指毛囊）的敏感性增加，也可能是血中雄激素水平增高所致（表477-5）。前者常为家族性，后者常与卵巢和肾上腺功能失常有关（也是妇女产生雄激素的两个部位）。故应作内分泌检查，包括循环中游离睾酮、硫酸脱氢表雄酮（dehydroepian-drosterone sulfate）和泌乳素（prolactin）水平测定（第255章）。治疗为脱色（漂白），化学或蜡除毛，外用依氟鸟氨酸（eflornithine），电解，激光疗法等。

黑肤损害特点

有些病在非洲裔人士中确实较多见，如头癣，须区假毛囊炎（pseudofolliculitis barbae），切割性蜂窝织炎（dissecting cellulitis）等，但有些只是在黑色皮肤上更为彰显，如白癜风，炎症后色素减少等（表477-6）。对此大多是以发生增多来解释，但可致须部假毛囊炎的卷发（curled hair）例外。有些皮肤病则是黑肤色者较少见的，如酒渣鼻和痤疮。

瘢痕疙瘩（彩页24图477-12）是美国黑人另一较常见皮肤损害。一般发生在外伤（如穿耳）处，但也偶有自发的，特别是位于躯干时。前者估计是创口愈合反应过激所致，胶原生成增多不只限于外伤处（如瘢痕肥大时那样），而且包括周邻并未受伤的皮肤。治疗选项有损害内注射皮质激素和干扰素（必要时切除）或作放疗。

推荐阅读

Baran R, Kechijian P. Understanding nail disorders. Eur J Dermat, 2001, 11:159 - 164.
复习内因和外因性甲营养不良的异同。

Callen JP, Jorizzo JL, et al(eds). Dermatological signs of Internal Diseases. Philadelphia: WB Saunders, 2003.
内科病的皮肤病征专著。

（王贤才，米小霞 译；宁敏磊，强华 校）

卷 XXVIII

实验室检查参照区间和参照值

第478章　实验室检查参照区间和参照值(3843)



第478章

实验室检查参照区间和参照值*

Ronald J. Elin

参照区间(reference intervals)对临床医师评估健康与疾病虽不失为一重要依据,但不可作为评估健康和疾病的绝对指标。因为几乎所有检验项目,正常人和病人群体间都有明显重合。很多因素都能影响参照区间的测定。测定参照区间的方式、方法,规范化就不尽同,特别是在免疫学和酶的测定上。"正常"群体的选择也很重要,因为像年龄、性别、种族、膳食、个人习惯(如饮酒、抽烟)和运动等,都会影响特定检测项目的参照区间。最后,为界定参照区间而选择的统计学方法,也是影响因素。确定参照区间的诸多变数,可以理解何以同一分析样本在不同实验室做出的结果常有差异。

本章所列数据,主要是指成人空腹状态时测得的结果。其他类别的数据如有,则皆有明确说明。前缀和缩略词见表478-1。为便于查阅,本章内容分为以下3部分:临床化学、毒理学和血清学(表478-2);血液学和血液凝固(表478-3);药物治疗和中毒(表478-4)。内科临床实践中最常用检验参照区间,皆已收入表中。如需查阅某一检验项目的更详细资料和表中未列项目,建议查阅 Norbert W. Tietz 医师:《临床实验室检查指导》(*Clinical Guide to Laboratory Test*. 3rd ed.)。本章所载检验项目的文献出处,大多都能从该书查到。

所有检验值都有常规单位和国际单位。如某一参照区间的数据和单位,常规单位与国际单位相同,则表中只在国际单位栏下列出。本章所载酶测定温度都是37℃。有关十进制因子前缀和缩写均见表478-1。

表 478-1

前缀和缩略词

十进制因子前缀		
前缀	符号	因子
兆(mega)	M	10^6
千(kilo)	k	10^3
百(hecto)	h	10^2
十(deca)	da	10^1
分(deci)	d	10^{-1}
厘(centi)	c	10^{-2}
毫(milli)	m	10^{-3}
微(micro)	μ	10^{-6}
纳,毫微(nano)	n	10^{-9}
皮,微微(pico)	p	10^{-12}
飞,毫微微(femto)	f	10^{-15}
缩略词		
AU	假定单位	
EU	Ehrlich 单位	
GD	一般诊断法	
IFA	免疫荧光测定	
IU	国际单位(激素活力)	
RIA	放射免疫测定	
RID	放射免疫扩散	
S	底物(基质)	
U	国际单位(酶活力)	

*本章资料部分取自 Tietz NW (ed). Clinical Guide to Laboratory Tests. Philadelphia: WB Saunders, 1995.《药物治疗浓度》中部分资料引自 Burtis CA, Ashwood ER (eds). Tietz Textbook of Clinical Chemistry. Philadelphia: WB Saunders, 1994. 该书此篇的主要撰稿人是 PC Painter, JY Cope, JL Smith。其他引用处皆在本章参照区间下列出。

表 478-2

临床化学、毒理学和血清学

试验项目	样本	参照区间(常规单位)	参照区间(国际单位)
乙酰乙酸	血清或血浆(氟化物/草酸盐)	阴性(<1 mg/dL)	阴性(<0.1 mmol/L)
半定量			
丙酮	尿	阴性	阴性
半定量	血清或血浆(氟化物/草酸盐)	阴性(<1 mg/dL)	阴性(<0.17 mmol/L)
定量			
半定量	尿		阴性
酸性磷酸酶	血清		男:2.5~11.7 U/L
(S:对硝基苯磷酸盐)			女:0.3*9.2 U/L
促皮质激素(ACTH)	血浆(肝素)	08:00<120 pg/mL	<26 pmol/L
		16:00~20:00<85 pg/mL	<19 pmol/L
谷丙转氨酶(ALT,SGPT)	血清	男:10~40 U/L	0.17~0.68 μKat/L
		女:7~35 U/L	0.12~0.60 μKat/L
白蛋白			
比浊法,比色法	血清	3.4~4.8 g/dL	34~48 g/L
比浊法	CSF	<45 mg/dL	<450 mg/L
	尿	<80 mg/d(休息时)	<80 mg/L
		<150 mg/d(离床)	<150 mg/d
醛缩酮	血清	1.0~7.5 U/L	0.02~0.13 μKat/L
醛固酮	血浆(肝素 EDTA)或血清	成人,一般钠量膳食	
		卧:3~16 ng/dL	0.08~0.44 nmol/L
		立:7~30 ng/dL	0.19~0.83 nmol/L
碱性磷酸酶(S:4-NPP)	血清	25~100 U/L	成人(>20岁): 0.43~1.70 μKat/L
铝	血清	<5.41 μm/L	<0.2 μmol/L
δ-氨基-α-酮戊酸(δ-ALA)	血清	15~23 μg/dL	1.1~8 μmol/L
	尿	1.5~7.5 mg/d	11.4~57.2 μmol/L
氨氮	血清或血浆(Na-肝素)	成人 15~45 μgN/dL	11~32 μmol/L
树脂或酶法	尿(24小时)	140~1500 mg/d	10~107 mmol/d
淀粉酶(S:Beckmann 法,检基质)	血清	27~131 U/L	0.46~2.23 μKat/L
	尿,定时取样		1~17 U/L
血管紧张素Ⅰ	末梢静脉血浆(EDTA)	<25 pg/mL	<25 ng/L
血管紧张素Ⅱ	血浆(EDTA)	10~60 pg/mL	10~60 ng/L
	动脉血		
α_1 抗胰蛋白酶(比浊)	血清	78~200 mg/dL	0.78~2 g/L
阴离子隙	血浆(肝素)	7~16 mEq/L	7~16 mmol/L
[Na^+-(Cl^- + HCO_3^-)]	全血(肝素)	0.2~2.3 μg/dL	0.03~0.31 μmol/L
		慢性中毒:10~50 μg/dL	1.33~6.65 μmol/L
		急性中毒:60~93 μg/dL	7.98~12.37 μmol/L
抗坏血酸(见维生素 C)	24小时尿	5~50 μg/d	0.067~0.665 μmol/d
天冬氨酸转氨酶(AST)	血清	10~30 U/L	0.17~0.51 μKat/L
碱过剩	全血(肝素)	-2~3 mEq/L	-2~3 mmol/L
重碳酸盐	血清	22~29 mEq/L	22~29 mmol/L
胆酸(总量)	血清(空腹)	0.3~2.3 μg/mL	0.74~5.64 μmol/L
	血清(饭后1小时)	1.8~3.2 μg/mL	4.41~7.84 μmol/L
	大便	120~225 mg/d	294~551 μmol/d
胆红素(总量)	血清	0.3~1.2 mg/dL	5~21 μmol/L
	尿		阴性
结合性(直接)	血清	0~0.2 mg/dL	0~3.4 μmol/L
离子钙(iCa)	血清	4.65~5.28 mg/dL	1.16~1.32 mmol/L
总钙量	血清	8.6~10.0 mg/dL	2.15~2.50 μmol/L
	24小时尿	100~300 mg/d	2.5~7.5 mmol/d
	CSF	4.2~5.4 mg/dL	1.05~1.35 mmol/L

表 478-2

临床化学、毒理学和血清学(续)

试验项目	样本	参照区间(常规单位)	参照区间(国际单位)
癌抗原 125(CA 125)	血清	<35 U/mL	<35 kU/L
癌抗原 15-3(CA15-3)	血清	<30 U/mL	<30 kU/mL
糖抗原 19-9(CA19-9)	血清	<37 U/mL	<37 kU/mL
二氧化碳分压(PCO_2)	动脉全血(肝素)	男:35~48 mmHg	4.66~6.38 kPa
		女:32~45 mmHg	4.26~5.99 kPa
二氧化碳(总量)(TCO_2)	血清或血浆(肝素)	23~29 mEq/L	23~29 mmol/L
癌胚抗原(CEA)	血清	非烟民:<2.5 ng/mL	<2.5 μg/L
β-胡萝卜素	血清	10~85 μg/dL	0.19~1.58 μmol/L
儿茶酚胺(总量)	24 小时尿	<100 μg/d	<5.91 μmol/d
铜蓝蛋白	血清	18~45 mg/dL	180~450 mg/L
氯化物	血清或血浆(肝素)	98~106 mEq/L	98~106 mmol/L
	CSF	118~132 mEq/L	118~132 mmol/L
	24 小时尿	110~250 mEq/d	110~250 mmol/d
胆固醇(总量)	血清或血浆(EDTA)	推荐:<200 mg/dL	<5.18 mmol/L
		中危:200~239 mg/dL	5.18~6.19 mmol/L
		高危:≥240 mg/dL	6.22 mmol/L
绒膜促性腺激素,β 亚单位(β-HCG)	血清或血浆(EDTA)	男子及未孕妇女:	<5.0 IU/L
		<5.0 mIU/mL	<5.0 IU/L
补体			
总溶血量	血清	75~160 U/mL	75~160 kU/L
补体活力			
铜	血清	男:70~140 μg/dL	10.99~21.98 μmol/L
		女:80~155μg/dL	12.56~24.34 μmol/L
	红细胞(肝素)	90~150μg/dL	14.13~23.55 μmol/L
	24 小时尿	3~35 μg/dd	0.047~0.55 μmol/d
粪卟啉	24 小时尿	34~234 μg/d	51~351 nmol/d
	24 小时大便	<30 μg/g(干重)	<45 nmol/L(干重)
		400~1200 μg/d	600~1800 nmol/d
皮质酮	血清	08:00:130~820 ng/dL	4~24 nmol/L
		16:00:60~220 ng/dL	2~6 nmol/L
皮质醇	血清或血浆(肝素)	08:00:5~23 μg/dL	138~635 nmol/L
		16:00:3~15 μg/dL	82~413 nmol/L
皮质醇(游离)	24 小时尿	20~90 μg/d	55~248 nmol/d
C 肽	血清	0.78~1.89 ng/mL	0.26~0.62 nmol/L
C 反应蛋白	血清	68~8200 ng/mL	68~8200 μg/L
肌酸激酶(CK)	血清		男:38~174 U/L
			女:26~140 U/L
同工酶,成分 2(MB)	血清	<总量的 4%~6%(视所用方法而定)	总活力分数:<0.04~0.06
肌酐	血清或血浆	男:0.7~1.3 mg/dL	62~115 μmol/L
Jaffe、动态或酶法		女:0.6~1.1 mg/dL	53~97 μmol/L
	24 小时尿	男:14~26 mg/kg/d	124~230 μmol/kg/d
		女:11~20 mg/kg/d	97~177 μmol/kg/d
内生肌酐清除	血清或血浆及尿	男:90~139 mL/min/1.73 m^2	0.87~1.34 mL/(s·m^2)
		女:80~125 mL/min/1.73 m^2	0.77~1.20 mL/(s·m^2)
脱氢表雄酮(DHEA)	血清	男:1.8~12.5 ng/mL	6.2~43.3 nmol/L
		女:1.3~9.8 ng/mL	4.5~34.0 nmol/L
11-脱氧皮质醇(化合物 S)	血清	12~158 ng/dL	0.3~4.6 nmol/L
红细胞生成素	血清		5~36 U/L

表 478-2

临床化学、毒理学和血清学(续)

试验项目	样本	参照区间(常规单位)	参照区间(国际单位)
雌激素(总量)	血清	男:20~80 pg/mL	20~80 ng/L
		女,周期性:	
		1~10 日 61~394 pg/mL	60~200 ng/L
		11~20 日 122~437 pg/mL	
		21~30 日 156~350 pg/mL	160~400 ng/L
		绝经后≤130 pg/mL	≤130 ng/L
		滤泡期 60~200 pg/mL	60~200 ng/L
		黄体期 160~400 pg/mL	160~400 ng/L
	24 小时尿	男:15~40 μg/d	
		女:排卵前:4~25 μg/d	
		排卵:28~100 μg/d	
		黄体高峰:22~80 μg/d	
		妊娠足月:<45 000 μg/d	
		绝经后:<20 μg/d	
粪脂	72 小时大便	<7 g/d	
		无脂食谱:<4 g/d	
脂酸,非酯化(游离)	血清或血浆(肝素)	8~25 mg/dL	0.28~0.89 mmol/L
铁蛋白	血清	男:20~250 ng/mL	20~250 μg/L
		女:10~120 ng/mL	10~120 μg/L
甲胎蛋白	血清	<10 ng/mL	<10 μg/L
纤维蛋白原(表 478-3)			
叶酸	血清	3~16 ng/mL	7~36 nmol/L
	红细胞(EDTA)	140~628 ng/mL 塞实细胞	317~1422 nmol/L 塞实细胞
促卵泡激素(FSH)	血清或血浆(肝素)	男:4~25 mIU/mL	4~25 IU/L
		女:滤泡期:1~9 mIU/mL	1~9 IU/L
		排卵高峰:6~26 mIU/mL	6~26 IU/L
		黄体期:1~9 mIU/mL	1~9 IU/L
		绝经后:30~118 mIU/L	30~118 IU/L
	24 小时尿		男:3~11 IU/d
			女:2~15 IU/d
胃泌素	血清	25~90 pg/mL	25~90 ng/L
葡萄糖	血清	成人:74~106 mg/dL	4.1~5.9 mmol/L
		>60 岁:80~115 mg/dL	4.4~6.4 mmol/L
	全血(肝素)	65~95 mg/dL	3.6~5.3 mmol/L
	CSF	40~70 mg/dL	2.2~3.9 mmol/L
定量,酶法	尿	<0.5 g/d	<2.8 mmol/d
定性	尿		阴性
葡萄糖,饭后 2 小时	血清	<120 mg/dL	<6.7 mmol/L
口服葡萄糖耐量试验(GTT)	血清	mg/dL	mmol/L
		正常　糖尿病	正常　糖尿病
		空腹:70~105　>140	3.9~5.8　>7.8
		60 分:120~170　≥200	6.7~9.4　≥11
		90 分:100~140　≥200	5.6~7.8　≥11
		120 分:70~120　≥140	3.9~6.7　≥7.8
γ-谷氨酰转移酶(GGT)(Szasz 法)	血清	男:2~30 U/L	0.03~0.51 μKat/L
		女:1~24 U/L	0.02~0.41 μKat/L
甘油(游离)	血浆	0.29~1.72 mg/dL	0.032~0.187 mmol/L
生长激素(促生长素)(hGH)	血清	成人男:0~4 ng/mL	0~4 μg/L
		女:0~18 ng/mL	0~18 μg/L
		>60 岁男:1~9 ng/mL	1~9 μg/L
		女:1~16 ng/mL	1~16 μg/L
结合珠蛋白(见血液及凝血部分)			

表 478-2

临床化学、毒理学和血清学(续)

试验项目	样本	参照区间(常规单位)	参照区间(国际单位)
HDL 胆固醇(HDLC)	血清或血浆(EDTA)	男:>29 mg/dL	>0.75 mmol/L
		女:>35 mg/dL	>0.91 mmol/L
血红蛋白 A_{1C}(电泳)	全血(肝素、EDTA 或草酸盐)	总 Hb 的 5.0% ~7.5%	Hb 分数:0.050 ~0.075
高香草酸(HVA)	24 小时尿	1.4 ~8.8 mg/d	8 ~48 μmol/d
17-羟皮质类固醇(17-OHCS)	24 小时尿	男:3.0 ~10.0 mg/d	8.3 ~27.6 μmol/d
		女:2.0 ~8.0 mg/d	5.5 ~22.1 μmol/d
5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)			
定性	随机新鲜尿		阴性
定量	24 小时尿	2 ~6 mg/d	10.4 ~31.2 μmol/d
17-羟孕酮(17-OHP)	血清	男:0.5 ~2.5 ng/mL	1.5 ~7.5 nmol/L
		女:滤泡期 0.2 ~1.0 ng/mL	0.6 ~3.0 nmol/L
		黄体期 1.0 ~5.0 ng/mL	3.0 ~15.5 nmol/L
		绝经后≤0.7 ng/mL	≤2.1 nmol/L
免疫球蛋白 A(IgA)	血清	40 ~350 mg/dL	400 ~3500 mg/L
免疫球蛋白 D(IgD)	血清	0 ~8 mg/dL	0 ~80 mg/L
免疫球蛋白 E(IgE)	血清	0 ~380 IU/mL	0 ~380 kIU/L
免疫球蛋白 G(IgG)	血清	650 ~1600 mg/dL	6.5 ~16 g/L
	CSF	0.5 ~5 mg/dL	5 ~50 mg/L
免疫球蛋白 M(IgM)	血清	55 ~300 mg/dL	550 ~3000 mg/L
胰岛素(空腹 12 小时)(免疫反应性)	血清	0.7 ~9.0 μIU/mL	5 ~63 pmol/L
内因子(见维生素 B_{12})			
铁	血清	男:65 ~175 μg/dL	11.6 ~31.3 μmol/L
		女:50 ~170 μg/dL	9.0 ~30.4 μmol/L
总铁结合量(TIBC)	血清	250 ~450 μg/dL	44.8 ~80.6 μmol/L
铁饱和度	血清		铁饱和分数:
		男:20 ~50	0.20 ~0.5
		女:15 ~50	0.15 ~0.5
17-生酮类固醇(17-KHS)	24 小时尿	男:5 ~23 mg/d	17 ~80 μmol/L
		女:3 ~15 mg/d	10 ~52 μmol/L
酮体(定性)	血清	阴性(0.5 ~3.0 mg/dL)	阴性(5 ~30 mg/L)
	尿(随机)		阴性
17-酮类固醇总量(17-KS)	24 小时尿	男:10 ~25 mg/d	37 ~87 μmol/d
		女:6 ~15 mg/d	21 ~52 μmol/d
L-乳酸	全血(肝素)	静脉:8.1 ~15.3 mg/dL	0.9 ~1.7 μmol/L
		动脉:<11.3 mg/dL	<1.3 mmol/L
乳酸脱氢酶(LDH)	血清		208 ~378 U/L
LDH 同工酶(电泳,琼脂糖)	血清	%	总量分数
		成分 1:18 ~33	0.18 ~0.33
		成分 2:28 ~40	0.28 ~0.40
		成分 3:18 ~30	0.18 ~0.30
		成分 4:6 ~16	0.06 ~0.16
		成分 5:2 ~13	0.02 ~0.13
铅	全血(肝素)	<25 μg/dL	<1.21 μmol/L
		中毒:≥100 μg/dL	≥4.83 μmol/L
	尿	<80 μg/dL	<0.39 μmol/L
脂酶	血清	31 ~186 U/L	0.5 ~3.2 μkat/L
低密度脂蛋白胆固醇(LDLC)	血清或血浆(EDTA)	推荐:<130 mg/dL	<3.37 mmol/L
		中危:130 ~159 mg/dL	3.37 ~4.12 mmol/L
		高危:≥160 mg/dL	≥4.14 mmol/L

表 478-2

临床化学、毒理学和血清学(续)

试验项目	样本	参照区间(常规单位)	参照区间(国际单位)
促黄体激素(LH)	血清或血浆(肝素)	男:1~8 mU/mL	1~8 U/L
		女:滤泡期 1~2 mU/mL	1~12 U/L
		中期 16~104 mU/mL	16~104 U/L
		黄体期 1~12 mU/mL	1~12 U/L
		绝经后 16~66 mU/mL	16~66 U/L
	尿		男:9~23 U/L
			女:非中期 4~30 U/d
溶菌酶	血清,血浆	0.4~1.3 mg/dL	4~13 mg/L
镁	血清	1.3~2.1 mEq/L	0.65~1.05 mmol/L
	24 小时尿	6.0~10.0 mEq/d	3.00~5.00 mmol/d
汞	全血(EDTA)	<5.0 μg/dL	<0.25 μmol/L
	24 小时尿	<20 μg/L	<0.1 μmol/L
		中毒:>150 μg/L	>0.75 μmol/L
间甲肾上腺素(总量)	24 小时尿	0.05~1.20 μg/g 肌酐	0.03~0.69 mmol/mol 肌酐
髓磷脂碱基蛋白	CSF		<2.5 μg/L
肌红蛋白	血清		男:19~92 μg/L
	尿(随机)		女:12~76 μg/L
	尿(随机)		阴性
渗量浓度	血清		275~295 mOsmol/kg
	尿(随机)		50~1200 mOsmol/kg,视液体摄入量而定
			禁水 12 小时后:>850 mOsmol/kg~
	24 小时尿		390~900 mOsmol/kg
草酸	血清	1~2.4 μg/mL	11~27 μmol/L
		乙二醇中毒:>20 μg/mL	>288 μmol/L
氧分压(PO_2)	动脉全血(肝素)	83~108 mm Hg	11~14.4 kPa
氧饱和度	动脉全血(肝素)	95%~98%	饱和分数:0.95~0.98
甲状旁腺激素	血清	因实验室而异	
		N 末端:8~24 pg/mL	8~24 ng/L
		C 末端:50~330 pg/mL	50~330 ng/L
		完整:10~65 pg/mL	10~65 ng/L
pH(37℃)	动脉全血(肝素)		7.35~7.45
无机磷	血清	2.7~4.5 mg/dL	0.87~1.45 mmol/L
		>60 岁,男:2.3~3.7 mg/dL	0.74~1.2 nmol/L
		女:2.8~4.1 mg/dL	0.90~1.3 nmol/L
	24 小时尿	0.4~1.3 g/d	13~42 mmol/d
胆色素原(PBG)			
定量	24 小时尿	0~2.0 mg/d	0~8.8 μmol/d
定性	随机新鲜尿		阴性
钾	血清	3.5~5.1 mEq/L	3.5~5.1 mmol/L
	血浆(肝素)	3.5~4.5 mEq/L	3.5~4.5 mmol/L
	24 小时尿	25~125 mEq/d	25~125 mmol/d
孕二醇	24 小时尿	男:0~1.9 mg/d	0~5.9 μmol/d
		女:滤泡期 <2.6 mg/d	<8 μmol/d
		黄体期 2.6~10.6 mg/d	8~33 μmol/d
		绝经后 0.2~1.0 mg/d	0.6~3.1 μmol/L
孕酮	血清	男:0.13~0.97 ng/mL	0.4~3.1 nmol/L
		女:滤泡期 0.15~0.70 ng/mL	0.5~2.2 nmol/L
		黄体期 2.0~25 ng/mL	6.4~79.5 nmol/L
泌乳素(hPRL)	血清	男:3.0~14.7 ng/mL	3.0~14.7 μg/L
		女:3.8~23.2 ng/mL	3.8~23.2 μg/L

表 478-2

临床化学、毒理学和血清学(续)

试验项目	样本	参照区间(常规单位)	参照区间(国际单位)
前列腺特异抗原(PSA)	血清(冷冻)	男:<4 ng/mL	<4 μg/L
蛋白			
总量	血清	6.4~8.3 g/dL	64.0~83.0 g/L
电泳(乙酸纤维素)	血清	白蛋白:3.5~5.0 g/dL	35~50 g/L
		α_1 球蛋白:0.1~0.3 g/dL	1~3 g/L
		α_2 球蛋白:0.6~1.0 g/dL	6~10 g/L
		β 球蛋白:0.7~1.1 g/dL	7~11 g/L
		γ 球蛋白:0.8~1.6 g/dL	8~16 g/L
总量	24 小时尿		50~80 mg/d 休息时
总量	CSF	腰穿:15~45 mg/dL	150~450 mg/L
丙酮酸	全血(肝素)	0.3~0.9 mg/dL	0.03~0.10 mmol/L
肾素(正常食谱)	血浆(EDTA)	卧:0.2~1.6 ng/mL/h	0.2~1.6 μg/L/h
		立:0.7~3.3 ng/mL/h	0.7~3.3 μg/L/h
核黄素(见维生素 B_2)			
尿沉渣	随机尿		
管型			透明管型:偶见(0~1/hpf)
			RBC:无
			WBC:无
			肾小管上皮:无
			移行及鳞状上皮:无
细胞			RBC:0~2/hpf
			WBC:男 0~3/hpf
			女 0~5/hpf
			上皮:少许
			细菌:
			未离心:无/油浸镜野
			离心:<20/hpf
钠	血清或血浆(肝素)	136~146 mEq/L	136~146 mmol/L
	24 小时尿	40~220 mEq/d	40~220 mmol/L
比重	随机尿样		1.002~1.030
	24 小时尿		1.015~1.025
睾酮,游离	血清	男:50~210 pg/mL	174~729 pmol/L
		女:1.0~8.5 pg/mL	3.5~29.5 pmol/L
睾酮,总量	血清	男:280~1100 ng/dL	9.7~38.2 mmol/L
		女:15~70 ng/dL	0.5~2.4 mmol/L
	尿	20~50 岁男:50~135 μg/d	173~470 nmol/d
		女:2~12 μg/d	7~42 nmol/d
		>50 岁男:40~60 μg/d	139~210 nmol/d
		女:2~8 μg/d	7~28 nmol/d
硫胺(见维生素 B_1)	血清	0.10~0.54 μg/dL	2.9~16.1 nmol/L
甲状腺球蛋白(Tg)	血清	3~42 ng/mL	3~42 μg/L
甲状腺球蛋白抗体	血清		<1:10
甲状腺微粒体抗体	血清		不能测得(血凝反应)或<1:10(IFA)
促甲状腺素(hTSH)	血清或血浆	0.4~4.2 μU/mL	0.4~4.2 mU/L
促甲状腺素释放激素	血浆	5~60 pg/mL	5~60 ng/L
游离甲状腺素(FT_4)	血清	0.8~2.4 ng/dL	10~31 pmol/L
甲状腺素(T_4)总量	血清	男:4.6~10.5 μg/dL	59~135 nmol/L
		女:5.5~10.0 μg/dL	71~142 nmol/L
甲状腺素结合球蛋白(TBG)	血清	15.0~34.0 μg/mL	15.0~34.0 mg/L
甲状腺素指数(游离)	血清		4.2~13.0
皮质素运载蛋白	血清	男:18.8~25.2 mg/L	323~433 nmol/L
		女:14.9~22.9 mg/L	256~393 nmol/L

表 478-2

临床化学、毒理学和血清学(续)

试验项目	样本	参照区间(常规单位)	参照区间(国际单位)
运铁蛋白	血清	200~400 mg/dL	2.0~4.0 g/L
		>60 岁:180~380 mg/dL	1.80~3.80 g/L
甲状腺素运载蛋白(前白蛋白)	血清	10~40 mg/dL	100~400 mg/L
甘油三酯(TG)	血清(禁食≥12 小时)	推荐:<250 mg/dL	2.83 mmol/L
三碘甲腺原氨酸,游离	血清	260~480 pg/dL	4.0~7.4 pmol/L
三碘甲腺原氨酸,总量(T_3)	血清	100~200 ng/dL	1.54~3.08 mmol/L
三碘甲腺原氨酸树脂摄取试验(T_3RU)	血清	24~34%	24~24 AU(随意单位)
尿素氮	血清或血浆	6~20 mg/dL	2.1~7.1 mmol/L
	尿	12~20 g/d	0.43~0.71 mol/d
肌强蛋白(肌原蛋白)-I	血清		<10 μg/L
肌强蛋白(肌原蛋白)-T	血清		0~0.1 μg/L
尿素氮/肌酐比	血清		12/1~20/1
尿酸(尿酸酶法)	血清	男:3.5~7.2 mg/dL	0.21~0.42 mmol/L
		女:2.6~6.0 mg/dL	0.15~0.35 mmol/L
	24 小时尿	250~750 mg/d	1.48~4.43 mmol/d
尿胆原	2 小时尿	0.1~0.8 EU	0.1~0.8 U
	24 小时尿	0.5~4.0 EU	0.5~4.0 U
	大便	75~275 EU/100g	750~2750 U/kg
		75~400 EU/d	75~400 U/d
		40~280 mg/d	67~473 μmol/d
尿卟啉	24 小时尿	<50 μg/d	<60 nmol/d
	24 小时大便	10~40 μg/d	12~48 nmol/d
	红细胞(肝素或 EDTA)		阴性
香草扁桃酸(VMA)	24 小时尿	2~7 mg/d	10.1~35.4 μmol/d
黏度	血清		1。10~1。22 cP(厘泊)
维生素 A	血清	30~80 μg/dL	1.05~2.8 μmol/L
维生素 B_1(硫胺)	血清	0~2 μg/dL	0~75 nmol/L
维生素 B_2(核黄素)	血清	4~24 μg/dL	106~638 nmol/L
维生素 B_6	血浆(EDTA)	5~30 ng/mL	20~121 nmol/L
维生素 B_{12}	血清	200~835 pg/mL	148~616 pmol/L
维生素 C(抗坏血酸)	血浆(草酸盐,肝素或 EDTA)	0.5~1.5 mg/dL	28~85 μmol/L
维生素 D_3,1,25-二羟基	血清	25~45 pg/mL	60~108 pmol/L
维生素 D_3,25-羟基	血清(肝素)	夏:15~80 ng/mL	37.4~200 nmol/L
		冬:14~42 ng/mL	34.9~105 nmol/L
维生素 E	血清	5.0~18.0 μg/mL	12~42 μmol/L
锌	血清	70~150 μg/dL	10.7~22.9 μmol/L

表 478-3

血液学和凝血

试验项目	样本	参照区间(常规单位)	参照区间(国际单位)
部分活化凝血激酶时间(APTT)	全血(枸橼酸钠)		25~35 秒
抗凝血酶Ⅲ	血浆(枸橼酸钠)	正常人血浆的 85%~115%	0.85~1.15
出血时间(BT)	皮血		
Ivy 法			正常:2~7 分
			边缘性:7~11 分
“Simplate”法(G-D)			2.75~8 分
血容量	全血(肝素)		男:52~83 mL/kg
			女:50~75 mL/kg
骨髓	骨髓穿刺	%(平均)	正常分数(平均)
分类			

表 478-3

血液学和血凝(续)

试验项目	样本	参照区间(常规单位)	参照区间(国际单位)
原粒细胞		0.3~5.0(2.0)	0.003~0.05(0.02)
早幼粒细胞		1.0~8.0(5.0)	0.01~0.08(0.05)
中幼粒细胞			
中性		5.0~19.0(12.0)	0.05~0.19(0.12)
嗜酸性		0.5~3.0(1.5)	0.005~0.03(0.015)
嗜碱性		0.0~0.5(0.3)	0.00~0.005(0.003)
晚幼粒细胞		13.0~32.0(22.0)	0.13~0.32(0.22)
多形核中性粒细胞		1.0~3.0(2.0)	0.07~0.30(0.20)
多形核嗜酸性粒细胞		0.5~4.0(2.0)	0.005~0.04(0.02)
多形核嗜碱性粒细胞		0.0~0.7(0.2)	0.0~0.007(0.002)
淋巴细胞		3.0~17.0(10.0)	0.03~0.17(0.10)
浆细胞		0.0~2.0(0.4)	0.00~0.02(0.004)
单核细胞		0.5~5.0(2.0)	0.005~0.05(0.02)
网织细胞		0.1~2.0(0.2)	0.001~0.02(0.002)
巨核细胞		0.03~3.0(0.1)	0.0003~0.03(0.001)
原红细胞		1.0~8.0(4.0)	0.01~0.08(0.04)
幼红细胞		7.0~32.0(18.0)	0.07~0.32(0.18)
血块溶解,37℃	全血凝固		48~72 h
血块凝缩筛检	全血(无抗凝剂)		1小时开始凝缩,24小时最大
凝血时间,Lee-White法,37℃	全血(无抗凝剂)		5~8分钟
分类计数(见"骨髓分类计数"及"白细胞分类计数")			
嗜酸性粒细胞计数	全血(EDTA);毛细血管血	50~400/μL(mm^3)	50~400×10^6/L
红细胞计数	全血(EDTA)	男:430~570万/μL(mm^3)	4.3~5.7×10^{12}/L
		女:380~510万/μL(mm^3)	3.8~5.1×10^{12}/L
血沉(ESR),Wintrobe法			男:0~15 mm/h
			女:0~20 mm/h
铁蛋白(表478-2)			
纤维蛋白降解产物(凝集反应,Thrombo-Wellco试验)	全血:含凝血酶和蛋白水解抑制剂的特殊试管	<10 μg/mL	<10 mg/L
	尿:含尿2 mL的特殊试管(见上)	<0.25 μg/mL	<0.25 mg/L
纤维蛋白原	血浆(枸橼酸钠)	200~400 mg/dL	2.00~4.00 g/L
葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD),红细胞中	全血(ACD,EDTA,或肝素)	12.1±2.09 U/g Hb(I SD)	0.78±0.13 MU/mol Hb(I SD)
结合珠蛋白(Hp),RID	血清,不可溶血	26~85 mg/dL	260~1850 mg/L
细胞压积(HCT,Hct)由MCV或RBC计算(电子置换或激光法)	全血(EDTA)	男:39%~49%	0.39~0.49容积分数
		女:35%~45%	0.35~0.45容积分数
血红蛋白(Hb)	全血(EDTA)	男:13.5~17.5 g/dL	2.09~2.71 mmol/L
		女:12.0~16.0 g/dL	1.86~2.48 mmol/L
	血浆(肝素,ACD)	<3 mg/dL	<0.47 μmol/L
	随机新鲜尿样		阴性
血红蛋白电泳	全血(EDTA,枸橼酸或肝素)		质子函数
		HbA >95%	HbA >0.95
		HbA_2 1.5%~3.5%	HbA_2 0.015~0.035
		HbF <2%	HbF <0.02
白细胞计数	全血(EDTA)	4.5~11.0×10^3/μL(mm^3)	4.5~11.0×10^9/L
	CSF	0.5(单核)/μL	0.5×10^6/L

表 478-3

血液学和血凝(续)

试验项目	样本	参照区间(常规单位)		参照区间(国际单位)	
白细胞分类	全血(EDTA)	%	/μL(mm^3)	分数	$\times 10^6$/L
中幼细胞		0	0	0	0
中性—杆状		3~5	150~400	0.03~0.05	150~400
中性—分节		54~62	3000~5800	0.54~0.62	3000~5800
淋巴细胞		23~33	1500~3000	0.25~0.33	1500~3000
单核细胞		3~7	285~500	0.03~0.07	285~500
嗜酸性粒细胞		1~3	50~250	0.01~0.03	50~250
嗜碱性粒细胞		0~0.75	15~50	0~0.0075	15~50
白细胞分类	CSF	%		分数	
淋巴细胞		62±34		0.62±0.324	
单核细胞(包括蛛网膜间皮细胞)		36±20		0.36±0.20	
中性粒细胞		2±5		0.02±0.05	
组织细胞				罕见	
室管膜细胞				罕见	
嗜酸性粒细胞				罕见	
红细胞平均血红蛋白量(MCH)	全血(EDTA)	26~34 pg/细胞		0.40~0.53(mol/细胞)	
红细胞平均血红蛋白浓度(MCHC)	全血(EDTA)	31 ~37% Hb/细胞或 gHb/dL RBC		4.81~5.74 mmol/Hb/L RBC	
红细胞平均容积(MCV)	全血(EDTA)			80~100 fL	
高铁血红蛋白(MetHb)	全血(EDTA,肝素或 ACD)	0.06~0.24 g/dL		9.3~37.2 μmol/L	
血浆容积	血浆(肝素)	男:25~43 mL/kg 女:28~45 mL/kg		0.025~0.043 L/kg 0.028~0.045 L/kg	
血小板计数	全血(EDTA)	150~450×10^3/μL(mm^3)		150~450×10^9/L	
凝血酶原消耗	全血(无抗凝剂)			>30 秒	
凝血酶原时间,二期法改良	全血(枸橼酸钠)			18~22 秒	
红细胞容积	全血(肝素)	男:20~36 mL/kg 女:19~31 mL/kg		0.020~0.036 L/kg 0.019~0.031 L/kg	
网织红细胞计数	全血(EDTA,肝素或草酸盐)	0.5~1.5%(RBC)		0.005~0.015(数量分数)	
硫化血红蛋白	全血(EDTA,肝素)	≤1.0%(总 Hb)		<0.010 总 Hb(质量分数)	
凝血酶原时间	全血(枸橼酸钠)			对照时间 ±25(对照时间为 9~13秒)	

表 478-4

药物治疗和中毒

试验项目	样本	参照区间(常规单位)		参照区间(国际单位)
对乙酰氨基酚	血清或血浆(肝素或 EDTA)	治疗:	10~30 μg/mL	66~199 μmol/L
		中毒:	>200 μg/mL	>1324 μmol/L
阿米卡星	血清或血浆(EDTA)	治疗:		
		高峰	25~35 μg/mL	43~60 μmol/L
		低谷(严重感染)	4~8 μg/mL	6.8~13.7 μmol/L
		中毒		
		高峰	>35 μg/mL	>60 μmol/L
		低谷	>10 μg/mL	>17 μmol/L
ε-氨基己酸	血清或血浆(肝素或 EDTA);低谷	治疗:	100~400 μg/mL	0.76~3.05 mmol/L
阿米替林	血清或血浆(肝素或 EDTA);低谷(给药后>12 h)	治疗:	120~250 ng/mL	433~903 nmol/L
		中毒:	>500 ng/mL	>1805 nmol/L
异戊巴比妥	血清	治疗:	1~5 μg/mL	4~22 μmol/L
		中毒:	>10 μg/mL	>44 μmol/L

表 478-4

药物治疗和中毒(续)

试验项目	样本	参照区间(常规单位)		参照区间(国际单位)
苯丙胺	血清或血浆(肝素或 EDTA)	治疗:	20 ~ 30 ng/mL	148 ~ 222 nmol/L
		中毒:	>200 ng/mL	>1480 nmol/L
溴化物	血清	中毒:	> 1250 μg/mL	>15.6 mmol/L
咖啡因	血清或血浆(肝素或 EDTA)	治疗:	3 ~ 15 μg/mL	15 ~ 77 μmol/L
		中毒:	>50 μg/mL	>258 μmol/L
卡马西平	血清或血浆(肝素或 EDTA);低谷	治疗:	4 ~ 12 μg/mL	17 ~ 51 μmol/L
		中毒:	>15 μg/mL	>63 μmol/L
羧苄西林	血清或血浆	治疗:	决定于病原菌的最低抑制浓度	同左
		中毒	>250 μg/mL	>660 μmol/L
氯霉素	血清或血浆(肝素或 EDTA);低谷	治疗:	10 ~ 25 μg/mL	31 ~ 77 μmol/L
		中毒:	>25 μg/mL	>77 μmol/L
氯氮䓬	血清或血浆(肝素或 EDTA);低谷	治疗:	700 ~ 1000 ng/mL	2.34 ~ 3.34 μmol/L
		中毒:	>5000 ng/mL	>16.7 μmol/L
氯丙嗪	血清或血浆(肝素或 EDTA);低谷	治疗:	50 ~ 300 ng/mL	157 ~ 942 nmol/L
		中毒:	>750 ng/mL	>2355 nmol/L
西咪替丁	血清或血浆(肝素或 EDTA);低谷	治疗:	0.5 ~ 1.2 μg/mL	2 ~ 5 μmol/L
氯硝西泮	血清或血浆(肝素或 EDTA);低谷	治疗:	15 ~ 60 ng/mL	48 ~ 190 nmol/L
		中毒:	>80 mg/mL	>254 nmol/L
可乐定	血清或血浆(肝素或 EDTA)	治疗:	1.0 ~ 2.0 ng/mL	4.4 ~ 8.7 nmol/L
氯氮䓬	血清或血浆(肝素或 EDTA)	同去甲安定:		
		治疗:	0.12 ~ 1.0 μg/mL	0.36 ~ 3.01 μmol/L
可卡因	血清或血浆(肝素或 EDTA);冰上	治疗:	100 ~ 500 ng/mL	330 ~ 1650 nmol/L
		中毒:	>1000 ng/mL	>3500 nmol/L
可待因	血清	治疗:	10 ~ 100 ng/mL	33 ~ 334 nmol/L
		中毒:	>200 ng/mL	>668 nmol/L
环孢菌素	血清(用药 12 h 后)	治疗:	100 ~ 400 ng/mL	83 ~ 333 nmol/L
		中毒:	>400 ng/mL	>333 nmol/L
地昔帕明	血清或血浆(肝素或 EDTA);低谷(用药 12 h 后)	治疗:	75 ~ 300 ng/mL	281 ~ 1125 nmol/L
		中毒:	>400 ng/mL	>1500 nmol/L
安定	血清或血浆(肝素或 EDTA);低谷	治疗:	100 ~ 1000 ng/mL	0.35 ~ 3.51 μmol/L
		中毒:	>5000 ng/mL	>17.55 μmol/L
洋地黄毒苷	血清或血浆(肝素或 EDTA)(用药≥6 h 后)	治疗:	20 ~ 35 ng/mL	26 ~ 46 nmol/L
		中毒:	>45 ng/mL	>59 nmol/L
地高辛	血清或血浆(肝素或 EDTA);低谷(用药≥12 h 后)	治疗 CHF:	0.8 ~ 1.5 ng/mL	1.0 ~ 1.9 nmol/L
		心律失常:	1.5 ~ 2.0 ng/mL	1.9 ~ 2.6 nmol/L
		中毒:	>2.5 ng/mL	>3.2 nmol/L
丙吡胺	血清或血浆(肝素或 EDTA);低谷	治疗:		
		抗心律失常		
		房性	2.8 ~ 3.2 μg/mL	8.3 ~ 9.4 μmol/L
		室性	3.3 ~ 7.5 μg/mL	9.7 ~ 22 μmol/L
		中毒:	>7 μg/mL	>20.7 μmol/L
多塞平	血清或血浆(肝素或 EDTA);低谷(用药≥12 h 后)	治疗:	30 ~ 150 ng/mL	107 ~ 537 nmol/L
		中毒:	>500 ng/mL	>1790 nmol/L
麻黄碱	血清	治疗:	0.05 ~ 0.10 μg/mL	0.30 ~ 0.61 μmol/L
		中毒:	>2 μg/mL	>12.1 μmol/L
乙氯维诺	血清或血浆(肝素或 EDTA)	治疗:	2 ~ 8 μg/mL	14 ~ 55 μmol/L
		中毒:	>20 μg/mL	>138 μmol/L
乙琥胺	血清或血浆(肝素或 EDTA);低谷	治疗:	40 ~ 100 μg/mL	283 ~ 708 μmol/L
		中毒:	>150 μg/mL	>1062 μmol/L
非诺洛芬	血浆(EDTA)	治疗:	20 ~ 65 μg/mL	82 ~ 268 μmol/L
氟卡尼	血清或血浆(肝素或 EDTA);低谷	治疗:	0.2 ~ 1.0 μg/mL	0.5 ~ 2.4 μmol/L
		中毒:	>1.0 μg/mL	>2.4 μmol/L

表 478-4

药物治疗和中毒(续)

试验项目	样本	参照区间(常规单位)		参照区间(国际单位)
氟西泮	血清或血浆(EDTA)	治疗:	待定	
		中毒:	>0.2 μg/mL	>0.5 μmol/L
呋塞米	血清(用药30分钟后)	治疗:	1~2 μg/mL	3~6 μmol/L
庆大霉素	血清或血浆(肝素或EDTA);低谷	治疗:		
		高峰(严重感染)	8~10 μg/mL	16.7~20.9 μmol/L
		低谷(严重感染)	<2~4 μg/mL	<4.2~8.4 μmol/L
		中毒:		
		高峰	>10 μg/mL	>21 μmol/L
		低谷	>4 μg/mL	>8.4 μmol/L
格鲁米特	血清	治疗:	2~6 μg/mL	9~28 μmol/L
		中毒:	>5 μg/mL	>23 μmol/L
氟哌啶醇	血清或血浆(肝素或EDTA)	治疗:	6~245 ng/mL	16~652 nmol/L
		中毒:	待定	
布洛芬	血清或血浆(肝素或EDTA)	治疗:	10~50 μg/mL	49~243 μmol/L
		中毒:	100~700 μg/mL	485~3395 μmol/L
米帕明	血清或血浆(肝素或EDTA);低谷(用药≥12 h后)	治疗:	125~250 ng/mL	446~893 nmol/L
		中毒:	>500 ng/mL	>1784 nmol/L
异烟肼	血清或血浆(肝素或EDTA)	治疗:	1~7 μg/mL	7~51 μmol/L
		中毒:	20~710 μg/mL	146~5176 μmol/L
卡那霉素	血清或血浆(EDTA)	治疗:		
		高峰	25~35 μg/mL	52~72 μmol/L
		低谷(严重感染)	4~8 μg/mL	8~16 μmol/L
		中毒:		
		高峰	>35 μg/mL	>72 μmol/L
		低谷	>10 μg/mL	>21 μmol/L
利多卡因	血清或血浆(肝素或EDTA);剂团量≥45分钟后	治疗:	1.5~6.0 μg/mL	6.4~26 μmol/L
		中毒:	6~8 μg/mL	26~34.2 μmol/L
		CNS或心血管抑制惊厥发作,意识迟钝,心排出量减少	>8 μg/mL	>34.2 μmol/L
锂盐	血清或血浆(肝素或EDTA);(末剂≥12 h后)	治疗:	0.6~1.2 mEq/L	0.6~1.2 mmol/L
		中毒:	>2 mEq/L	>2 mmol/L
劳拉西泮	血清或血浆(肝素或EDTA)	治疗:	50~240 ng/mL	156~746 nmol/L
哌替啶	血清或血浆(肝素或EDTA)	治疗:	400~700 ng/mL	1620~2830 nmol/L
		中毒:	>1 μg/mL	>4043 nmol/L
甲丙氨酯	血清	治疗:	6~12 μg/mL	28~55 μmol/L
		中毒:	>60 μg/mL	>275 μmol/L
美沙酮	血清或血浆(肝素或EDTA)	治疗:	100~400 ng/mL	0.32~1.29 μmol/L
		中毒:	>2000 ng/mL	>6.46 μmol/L
去氧麻黄碱	血清	治疗:	0.01~0.05 μg/mL	>3.35 μmol/L
		中毒:	>0.5 μg/mL	8~12 μmol/L
甲喹酮	血清或血浆(肝素或EDTA)	治疗:	2~3 μg/mL	8~12 μmol/L
		中毒:	>10 μg/mL	>40 μmol/L
氨甲蝶呤	血清或血浆(肝素或EDTA)	治疗:	不一	不一
		中毒:		
		小量治疗(1~2周)	>9.1 μg/mL	>21 nmol/L
		大量治疗(48 h)	>227 μg/mL	>0.5 μmol/L
甲琥胺	血清	治疗:	10~40 μg/mL	53~212 μmol/L
		中毒:	>40 μg/mL	>212 μmol/L
甲基多巴	血浆(EDTA)	治疗:	1~5 μg/mL	4.7~23.7 μmol/L
		中毒:	>7 μg/mL	>33 μmol/L

表 478-4

药物治疗和中毒(续)

试验项目	样本	参照区间(常规单位)		参照区间(国际单位)
甲乙哌酮	血清	治疗:	8~10 μg/mL	43~55 μmol/L
		中毒:	>50 μg/mL	>273 μmol/L
吗啡	血清或血浆(肝素或 EDTA)	治疗:	10~80 ng/mL	35~280 nmol/L
		中毒:	>200 ng/mL	35~280 nmol/L
N-乙酰普胺	血清或血浆(肝素或 EDTA);低谷	治疗:	5~30 μg/mL	18~108 μmol/L
		中毒:	>40 μg/mL	>144 μmol/L
奈替米星	血清或血浆(肝素或 EDTA)	治疗:		
		高峰(严重感染)	8~10 μg/mL	17~21 μmol/L
		低谷(严重感染)	<4 μg/mL	<8 μmol/L
		中毒:		
		高峰	>12 μg/mL	>25 μmol/L
		低谷	>4 μg/mL	>8 μmol/L
硝普盐	血清或血浆(肝素或 EDTA)	同硫氰酸盐		
		治疗:	6~29 μg/mL	103~499 μmol/L
去甲替林	血清或血浆(肝素或 EDTA);低谷(用药≥12 h 后)	治疗:	50~150 ng/mL	190~570 nmol/L
		中毒:	>500 ng/mL	>1900 nmol/L
奥沙西泮	血清或血浆(肝素或 EDTA)	治疗:	0.2~1.4 μg/mL	0.70~4.9 μmol/L
羟考酮	血清	治疗:	10~100 ng/mL	32~317 μmol/L
		中毒:	>200 ng/mL	>634 μmol/L
百草枯	全血(EDTA)	治疗:	0.1~1.6 μg/mL	0.39~6.2 μmol/L
	尿	职业性接触	0.3 μg/mL	1.17 μmol/L
		中毒:	0.9~64 μg/mL	3.50~249 μmol/L
喷他佐辛	血清或血浆(肝素或 EDTA);低谷	治疗:	0.05~0.2 μg/mL	0.2~0.7 μmol/L
		中毒:	>1 μg/mL	>3.5 μmol/L
	尿	中毒:	>3 μg/mL	>10.5 μmol/L
戊巴比妥	血清或血浆(肝素或 EDTA);低谷	治疗:		
		安眠	1~5 μg/mL	4~22 μmol/L
		治疗性昏迷	20~50 μg/mL	88~221 μmol/L
		中毒:	>10 μg/mL	>44 μmol/L
非那西丁	血浆(EDTA)	治疗:	1~30 μg/mL	6~167 μmol/L
		中毒:	50~250 μg/mL	279~1395 μmol/L
苯环利定	血清或血浆(肝素或 EDTA)	中毒:	90~800 ng/mL	370~3288 nmol/L
苯巴比妥	血清或血浆(肝素或 EDTA);低谷	治疗:	15~40 μg/mL	65~170 μmol/L
		中毒:		
		动作慢,共济失调,眼震	35~80 μg/mL	151~345 μmol/L
		昏迷,有反射	65~117 μg/mL	280~504 μmol/L
		昏迷,无反应	>100 μg/mL	>430 μmol/L
苯琥胺(含母体及去代谢物)	血清或血浆(肝素或 EDTA)	治疗:	40~60 μg/mL	228~324 μmol/L
保泰松	血浆(EDTA)	治疗(未充分肯定)	50~100 μg/mL	162~324μmol/L
		中毒:	>100 μg/mL	>324 μmol/L
苯丙醇胺	血清	治疗:	0.05~0.10 μg/mL	0.33~0.66 μmol/L
		中毒:	>5 μg/mL	>33.07 μmol/L
苯妥英钠	血清或血浆(肝素或 EDTA);低谷	治疗:	10~20 μg/mL	40~79 μmol/L
		中毒:	>20 μg/mL	>79 μmol/L
扑米酮	血清或血浆(肝素或 EDTA);低谷	治疗:	5~12 μg/mL	23~55 μmol/L
		中毒:	>15 μg/mL	>69 μmol/L
普鲁卡因酰胺	血清或血浆(肝素或 EDTA);低谷	治疗:	4~10 μg/mL	17~42 μmol/L
		中毒:	>10~12 μg/mL	>42~51 μmol/L
		还须考虑代谢物 N-乙酰普鲁卡因胺作用		

表 478-4

药物治疗和中毒(续)

试验项目	样本	参照区间(常规单位)		参照区间(国际单位)
右丙氧酚	血浆(EDTA)	治疗:	0.1~0.4 μg/mL	0.3~1.2 μmol/L
		中毒:	>0.5 μg/mL	>1.5 μmol/L
普萘洛尔	血清或血浆(肝素或 EDTA)	治疗:	50~100 ng/mL	193~386 nmol/L
普罗替林	血清或血浆(肝素或 EDTA);	治疗:	70~250 ng/mL	266~950 nmol/L
	低谷(用药≥12 h 后)	中毒:	>500 ng/mL	>1900 nmol/L
奎尼丁	血清或血浆(肝素或 EDTA);低谷	治疗:	2~5 μg/mL	6~15 μmol/L
		中毒:	>6 μg/mL	>18 μmol/L
水杨酸盐	血清或血浆(肝素或 EDTA);低谷	治疗:	150~300 μg/mL	1086~2172 μmol/L
		中毒:	>300 μg/mL	>2172 μmol/L
司可巴比妥	血清	治疗:	1~2 μg/mL	4.2~8.4 μmol/L
		中毒:	>5 μg/mL	>21.0 μmol/L
茶碱	血清或血浆(肝素或 EDTA)	治疗:	8~20 μg/mL	44~111 μmol/L
		中毒:	>20 μg/mL	>110 μmol/L
硫氰酸盐	血清或血浆(EDTA)	非烟民:	1~4 μg/mL	17~69 μmol/L
		烟民:	3~12 μg/mL	52~206 μmol/L
		治疗(输注硝普盐后)	6~29 μg/mL	103~499 μmol/L
	尿	非烟民:	1~4 mg/mL	17~69 μmol/L
		烟民	7~17 mg/mL	120~292 μmol/L
硫喷妥钠	血清或血浆(肝素或 EDTA);低谷	安眠:	1~5 μg/mL	4.1~20.7 μmol/L
		昏迷:	30~100 μg/mL	124~413 μmol/L
		麻醉:	7~130 μg/mL	29~536 μmol/L
		中毒浓度:	>10 μg/mL	>41 μmol/L
硫利达嗪	血清或血浆(肝素或 EDTA)	治疗:	1.0~1.5 μg/mL	2.7~4.1 μmol/L
		中毒:	>10 μg/mL	>27 μmol/L
妥布霉素	血清或血浆(肝素或 EDTA)	治疗:		
		高峰(严重感染)	8~10 μg/mL	17~21 μmol/L
		低谷(严重感染)	<4 μg/mL	<27 μmol/L
		中毒:		
		高峰	>10 μg/mL	>21 μmol/L
		低谷	>4 μg/mL	>9 μmol/L
妥卡尼	血清或血浆(肝素或 EDTA)	治疗:	4~10 μg/mL	21~52 μmol/L
甲苯磺丁脲	血清	治疗:	80~240 μg/mL	299~888 μmol/L
		中毒:	>640 μg/mL	>2368 μmol/L
丙戊酸	血清或血浆(肝素或 EDTA);低谷	治疗:	50~100 μg/mL	347~693 μmol/L
		中毒:	>100 μg/mL	>693 μmol/L
万古霉素	血清或血浆(肝素或 EDTA);低谷	治疗:	5~10 μg/mL	3~7 μmol/L
		中毒:	>80~100 μg/mL	>55~69 μmol/L
		(尚未充分肯定)		
维拉帕米	血清或血浆(肝素或 EDTA)	治疗:	100~500 ng/mL	220~1100 nmol/L
华法林	血清或血浆(肝素或 EDTA)	治疗:	1~10 μg/mL	3~32 μmol/L

推荐阅读

Burtis CA, Ashwood ER (eds). Tietz Textbook of Clinical Chemistry. Philadelphia: WB Saunders, 1999.
专著:《泰齐临床化学教科书》。

Conn RB (ed). Current Diagnosis. 9th ed. WB Saunders, 1997.
名著:《当代诊断学》。

Henry JB (ed). Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 20th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001.
名著:《临床检验诊断和处理》。

Young DS. Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests. 5th ed. Washington DC: AACC Press, 2000; Friedman RB, Young DS. Effects of Disease on Clinical Laboratory Tests. 4rd ed. Washington DC: AACC Press, 2001.
为考虑药物和疾病对临床检验的干扰和影响而推荐的两部专著。

(王贯才 译;宁敏磊 校)

［Ｇｅｎｅｒａｌ　Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ］
书名＝西氏内科学　第２２版　下
作者＝（美）ＬＥＥ　GOLDMAN，ＤＥＮＮＩＳ　ＡＵＳＩＥＬＬＯ著
页数＝３８５７
出版社＝世界图书出版社
出版日期＝２００９．０１
ＳＳ号＝１２４８２９６７
ＤＸ号＝０００００７５５７３２０
简介＝
ｕｒｌ＝ｈｔｔｐ：／／ｂｏｏｋ２．ｄｕｘｉｕ．ｃｏｍ／ｂｏｏｋＤｅｔａｉｌ．ｊｓｐ？ｄｘＮｕｍｂｅｒ＝０００００７５５７３２０＆ｄ＝Ｄ６８Ｄ１ＢＡ４５９ＥＢ１５６３３Ｄ７ＢＥ２Ｃ４１４Ｃ２２Ｂ７６＆ｆｅｎｌｅｉ＝１６０８＆ｓｗ＝％ＣＥ％Ｆ７％ＣＡ％ＣＦ％Ｃ４％ＤＡ％ＢＦ％Ｃ６％Ｄ１％Ａ７％Ｂ５％ＤＡ２２％Ｂ０％Ｅ６